

Aus der Abteilung für Innere Medizin
mit Schwerpunkt für Gastroenterologie
Rudolf-Virchow-Krankenhaus
Abteilungsleiter : Prof. Dr. Gramlich

**Der Einfluß von Antacida
am Beispiel von Phosphalugel auf die Höhe
der Serumglykosidkonzentration des
 β -Acetyldigoxins am Beispiel von Novodigal**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Gunda Heltzel
aus Berlin

1984

Druck: Copy-Center in Dahlem
Ladenbergstraße 2-4
1000 Berlin 33
Tel. 831 40 25

Aus der Abteilung für Innere Medizin mit Schwerpunkt
für Gastroenterologie
Rudolf - Virchow - Krankenhaus

Abteilungsleiter: Prof. Dr. Gramlich

Der Einfluss von Antacida
am Beispiel von Phosphalugel
auf die Höhe der Serumglykosid-
konzentration des β -Acetyldigoxins
am Beispiel von Novodigal

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von Gunda Heltzel aus Berlin

Gedruckt mit Genehmigung des
Medizinischen Fachbereiches
der Freien Universität Berlin

Referent: Prof. Dr. Gramlich

Korreferent: Prof. Dr. E.-O. Riecken

Tag der Promotion: 2.7.1984

I N H A L T

		Seite
A	Einleitung	2
B	Methodik	
	1.) Versuchspersonen und Versuchsmaterial	9
	2.) Versuchsablauf	10
	3.) Gewinnung und Aufarbeitung der Serumproben	18
C	Ergebnisse	
	1.) Vergleich der Digoxinkonzentration in ng / ml Serum und ng / l Serum / kg KG	20
	2.) Standardabweichung	26
	3.) Vorzeichentest	35
	4.) Wilcoxon test	47
D	Diskussion und Zusammenfassung	55
E	Literaturliste	76

A EINLEITUNG

Etwa zweihundert Jahre kennt man schon die Digitalisglykoside und nutzt ihre Wirkung in der Herztherapie aus. So haben inzwischen Generationen davon Gebrauch gemacht, und sie wurden als effektvolles Herzmittel geschätzt.

Vor ungefähr hundert Jahren wurde die chemische Struktur der Digitalisglykoside beschrieben. Die Kenntnis der Strukturformeln half allerdings nicht weiter, die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften näher zu erklären, denn die für die Wirkung erforderliche Plasmakonzentration war so gering, daß sie mit den damals üblichen Meßmethoden nicht erfaßt werden konnte.

Erst der Gebrauch von radioaktiv markierten Glykosiden in der Forschung und die Entwicklung von Meßmethoden für den Routinebetrieb im Labor haben Klarheit und Erkenntnisse vermittelt über die Behandlungsmöglichkeiten mit Herzglykosiden, besonders in Bezug auf ihre Pharmakokinetik.

Die beiden wichtigsten Vertreter der Digitalisglykoside, Digoxin und Digitoxin, haben je ein Steroidgerüst. Die

Tatsache, daß sie sich durch eine OH-Gruppe am C 12-Atom des Steroidgerüsts unterscheiden, hat einschneidende Wirkung auf ihre Pharmakokinetik. So ist das Digitoxin eine lipophile apolare Substanz im Gegensatz zum Digoxin, welches, durch die OH-Gruppe bedingt, ein relativ polares und deshalb hydrophiles Pharmakon ist.

Diese Erkenntnisse halfen, Fortschritte in die Digitalistherapie zu bringen. Neben genaueren Daten, die sich auf den Stoffwechselumsatz bezogen, hat man bei den jetzt zur Anwendung kommenden Mitteln die Substanzen verwenden können, die eine optimalere Resorption sowie bessere biologische Verfügbarkeit boten.

Trotz all der oben genannten Ergebnisse ist die Anwendung der Digitalisglykoside immer noch problematisch, da die therapeutische Breite schmal ist und von den unterschiedlichsten individuellen und biologischen Besonderheiten des einzelnen Patienten abhängt. Für den Erfolg einer Therapie bleibt, fast wie vor zweihundert Jahren, eine vom Arzt ganz individuell zu bemessende Dosierung ausschlaggebend.

Die optimale therapeutische Dosis liegt im Bereich von 50 - 60 % der toxischen Dosis. Einen kleinen Therapie-spielraum, den man zur Verfügung hat.

Intoxikationserscheinungen liegen nach Literaturangaben bereits bei 20 % aller stationär digitalisierten Patienten (6, 64, 130) vor. Die Letalität bei digitalisierten Patienten mit Intoxikationserscheinungen beträgt im Mittel 22 % (6, 40, 130). Deshalb ist eine exakte Dosierung unbedingt notwendig und ein wichtiger Parameter.

Peroral ist das in befriedigender Weise nur dann der Fall, wenn die Zufuhr und der Wirkungsverlust relativ konstant sind und größere Schwankungen nicht entstehen. Je höher die Resorptionsquote des Glykosids und je höher die biologische Verfügbarkeit aus der Darreichungsform ist, umso sicherer und zuverlässiger wird die Möglichkeit der oralen Therapie.

Da die inotrope Wirkung des Digitalisglykosids jedoch durch kein anderes Medikament vergleichsweise ersetzbar ist, ist es bei der Behandlung herzinsuffizienter Patienten unentbehrlich.

Mit einer Herzinsuffizienz ist vor allem bei Patienten mit Hypertonie zu rechnen. Durch Untersuchungen ist bekannt, daß mehr als die Hälfte aller Hypertoniker gleichzeitig wenigstens eine latente Herzinsuffizienz haben (38).

Darüberhinaus liegen heute ganz allgemein kardiovaskuläre Erkrankungen, noch vor dem Krebs, an der Spitze

der Todesursachen in den industrialisierten Ländern.

Die Gruppe der Herzkrankheiten liegt mit 28 % eindeutig an der Spitze, während zum Beispiel Magen-Darm-Erkrankungen nur noch 15 % ausmachen (122). Dem statistischen Jahrbuch 1972 zufolge starben in der Bundesrepublik mehr als 100.000 Menschen an Herzerkrankungen.

So verwundert es nicht, wenn die Digitalisglykoside Digoxin und Digitoxin zu den wichtigsten Arzneimitteln gehören, über die wir verfügen. Zu 95 % wird heute in Deutschland die Dauerdigitalisierung mit Digoxin durchgeführt (40, 90).

Die Zahl der Patienten, welche in der Bundesrepublik Deutschland mit Herzglykosiden behandelt werden, bezifferte Larbig während der Karlsruher Therapiewoche 1976 auf etwa 3,3 Millionen. Bezogen auf eine Bevölkerung von 62 Millionen, bedeutet dies ein Anteil von zirka 5 % (122).

Die große individuelle Streuung der Plasmakonzentration läßt vermuten, daß das Verhältnis der Konzentration zur Wirkung von einer Reihe von Bedingungen abhängt, deren Einfluß zu den großen Unterschieden in der myokardialen Reaktion und in der Reaktion ganz allgemein auf die Digitalistherapie beiträgt.

In den letzten Jahren haben sich immer mehr Anhalts-

punkte dafür ergeben, daß die Pharmakokinetik der Digitalisglykoside durch bestimmte Krankheiten und deren medikamentöser Behandlung verändert wird. Die vermutete Interaktion von Glykosiden mit anderen Medikamenten ist ganz besonders bei der Vielschichtigkeit des Krankheitsbildes geriatrischer Patienten von Bedeutung.

In jüngster Zeit schenkt man daher den Arzneimittelwechselwirkungen, die als unerwünschte Nebenwirkungen bei der Kombinationsbehandlung mit verschiedenen Pharmaka auftreten, immer größere Aufmerksamkeit. Grundsätzlich ist zwischen pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Interaktionen zu unterscheiden. Während die pharmakodynamisch bedingten Wechselwirkungen aus einer gegenseitigen Beeinflussung der Pharmaka am Wirkort entstehen, können bei den pharmakokinetisch bedingten Interaktionen alle Faktoren der Pharmakokinetik wie Resorption, primäre Verteilung und Plasmaeiweißbindung, renale Elimination und Biotransformation betroffen sein.

So sind bei den Digitalisglykosiden Interaktionen bei der Resorption (20, 119, 106), der renalen Elimination (47) und am Wirkort (125, 48, 60) beobachtet worden, beim Digitoxin darüberhinaus auch in Bezug auf die Biotransformation (149, 150).

In der vorliegenden Arbeit soll die Frage untersucht werden, inwieweit Antacida die Resorption der Glykose beeinflussen können.

Von Antacida wurden unterschiedliche Effekte auf die Absorption verschiedener anderer Medikamente beschrieben. Ambre und Fischer stellten zum Beispiel fest, daß Magnesiumhydroxid Bishydroxicumarin adsorbiert (3).

Aluminiumhydroxid scheint die Absorption von Tetracyclinen zu erniedrigen, offensichtlich aufgrund physikalischer Adsorptionsvorgänge (56).

Koalinpektin ist ebenso wie Magnesiumtrisilikat ein gastrointestinales Adsorbens. Beide besitzen die Fähigkeit, mit oral zugeführtem Digoxin zu interferieren (27).

Khalil konnte zeigen, daß bei in vitro Versuchen die Löslichkeit von Digoxintabletten durch Antacida, wie Aluminiumhydroxid und durch Magnesiumtrisilikat stark reduziert war (83, 85).

Loo untersuchte in einer Studie mit Hunden den Effekt des Antacidums Gelusil^R auf die Absorption von Digoxin nach oraler Applikation. Dabei ergab sich keine signifikante Beeinflussung (102).

In Anbetracht der nicht einheitlichen Befunde erscheinen weitere Untersuchungen gerechtfertigt.

In der vorliegenden Arbeit wurde ein möglicher Einfluß des Antacidums Phosphalugel^R auf die Resorption von Digoxin, Novodigal^R, an 16 gesunden Versuchspersonen untersucht.

Dazu wurde nach oraler Verabfolgung unter Kontrollbedingungen der Digoxinserumspiegel radioimmunologisch bestimmt.

Es erfolgten drei Testreihen:

Einmal wurde Novodigal alleine eingenommen,
es wurde Novodigal und Phosphalugel zeitlich
versetzt eingenommen,
und es wurde Novodigal und Phosphalugel zeitlich
zusammen eingenommen.

B METHODIK

1. Versuchspersonen und Versuchsmaterial

Versuchspersonen

Bei den Probanden handelt es sich um Personen, die sich freiwillig zur Verfügung gestellt haben. Sie waren zuvor über den Verlauf der Untersuchung und mögliche Nebenwirkungen informiert und hatten ihr Einverständnis abgegeben.

Um eine Wahrscheinlichkeitsaussage über den Unterschied zwischen Stichprobe und Grundgesamtheit hinsichtlich des eventuellen unterschiedlichen Aufnahmevermögens machen zu können, wurden die Versuchspersonen rein zufällig aus einer begrifflich fest umrissenen Grundgesamtheit gebildet. Somit kann man davon ausgehen, daß die Stichprobe repräsentativ für die Grundgesamtheit ist.

Um Unterschiede nur im zufälligen Stichprobenfehlerbereich zu haben, sonst jedoch ein Versuchsgut, das untereinander vergleichbar ist, wurden nur solche Personen ausgewählt, die ein ganz bestimmtes Alter und Körpergewicht aufzuweisen hatten, die außerdem als gesund zu bezeichnen waren.

Das Alter war in einem Bereich von 26 bis 40 Jahren, das Durchschnittsalter betrug $32,3 \pm 7,5$ Jahre. Das Ge-

wicht lag zwischen 53 und 85 kg und das Durchschnittsgewicht betrug $64,4 \pm 15,1$ kg.

Um zu erhärten, daß es sich um gesunde Personen handelte, wurde eine Anamnese ohne Besonderheiten darin vorausgesetzt. Ferner wurde bei jeder Person ein klinischer Status erhoben, der keinerlei Auffälligkeiten zeigte. Untermauert wurde der einwandfreie Allgemeinzustand mit Labordaten, wie der Bestimmung des Gesamteiweißes, des Kreatinins, ferner der Elektrolyte Kalzium, Kalium und Natrium im Serum. Die Ergebnisse waren allesamt im Normbereich.

Versuchsmaterial

Den Versuchspersonen wurde zum einen β -Acetyldigoxin (Novodigal), Chargennummer B 711 251, 706 152, 708 241, 710 232, 709 346, zum anderen Aluminiumphosphat (Phosphalugel), 13 g oral verabreicht.

2. Versuchsablauf

Aufgrund drei verschiedener Fragestellungen ergaben sich drei Medikationen, Medikation A, B und C. Es handelte sich bei allen drei Medikationen um jeweils die gleichen 16 Versuchspersonen.

Bei der ersten Medikation wurde zunächst vor Digitalisierung Blut aus der Armvene zur Digoxinbestimmung ent-

nommen. Danach wurde im Laufe des Tages um 8.00, 13.00 und 18.00 Uhr jeweils eine Tablette Novodigal^R à 0,2 mg oral vor dem Essen zugeführt. Am folgenden Tag wurde, vor weiterer Einnahme, wiederum Blut aus der Armvene zur Digoxinbestimmung entnommen. Danach wurde wieder um 8.00, 13.00 und 18.00 Uhr jeweils eine Tablette Novodigal^R à 0,2 mg oral zugeführt. Der resultierende Digoxinspiegel wurde am nächsten Tag vor weiterer Einnahme bestimmt. Daraufhin wurde jeweils eine Tablette Novodigal^R à 0,2 mg um 8.00 und um 18.00 Uhr per os eingenommen und der Digoxinspiegel am folgenden Tag vor nächster Medikation gemessen. Die weitere Einnahme von Novodigal^R à 0,2 mg erfolgte dann nochmals um 8.00 und um 18.00 Uhr und der sich ergebende Digoxinspiegel wurde um 8.00 Uhr des nächsten Tages bestimmt.

Bei der zweiten Medikation wurde am ersten Tag um 7.00 Uhr 13 g Phosphalugel^R mit einem Glas Wasser zugeführt. Dann wurde Blut zur Digoxinbestimmung entnommen, bevor um 8.00, 13.00 und 18.00 Uhr jeweils per os eine Tablette Novodigal^R à 0,2 mg und um 11.00, 15.00, 19.00, 22.00 Uhr jeweils 13 g Phosphalugel^R mit einem Glas Wasser zugeführt wurden. Der zweite Tag entsprach dem ersten. Am dritten und vierten Tag wurde die Novodigaleinnahme nur um 8.00 und 18.00 Uhr vorgenommen, ansonsten glich alles dem ersten und zweiten Tag. Die letzte Blutabnahme zur Digoxinbestimmung erfolgte am fünften Tag um 8.00 Uhr. Bei der Einnahme der Mahlzeiten wurde darauf geachtet,

daß die Phosphalugelzufuhr jeweils zwischen den Mahlzeiten und die Digoxinzufuhr jeweils vor den Mahlzeiten erfolgte.

Bei der dritten Medikation wurde am ersten Tag ebenfalls um 7.00 Uhr 13 g Phosphalugel mit einem Glas Wasser zugeführt. Dann wurde Blut zur Digoxinbestimmung entnommen und danach um 11.00, 15.00 und 19.00 Uhr jeweils eine Tablette Novodigal^R à 0,2 mg zusammen mit 13 g Phosphalugel mit einem Glas Wasser zwischen den Mahlzeiten eingenommen. Um 22.00 Uhr wurde nochmals 13 g Phosphalugel^R mit einem Glas Wasser zugeführt. Der zweite Tag folgte wie der erste. Der dritte und vierte Tag entsprach dem ersten und zweiten mit der Ausnahme, daß die Novodigalzufuhr um 13.00 Uhr unterblieb. Die letzte Digoxinbestimmung wurde vom Blut, das am fünften Tag um 8.00 Uhr entnommen wurde, durchgeführt.

Zwischen den Medikationen A, B und C lag ein Zeitabstand von jeweils über 2 Monaten, so daß eine gegenseitige Beeinflussung ausgeschlossen werden kann.

Tabelle Nr. 1

P r o b a n d		Alter in Jahren	Körpergewicht in kg	Geschlecht
1.	H.S.	33	85	m
2.	R.S.	34	54	w
3.	C.H.	35	85	m
4.	H.K.	35	54	w
5.	M.C.	34	56	w
6.	B.M.	40	61	w
7.	K.J.	38	60	w
8.	G.F.	35	62	w
9.	G.H.	34	54	w
10.	U.R.	36	71	m
11.	T.R.	40	55	w
12.	A.T.	36	82	m
13.	K.T.	28	70	w
14.	S.T.	29	53	w
15.	H.B.	26	75	m
16.	H.K.	35	55	w
$\bar{x}$		32,3	64,4	

w = weiblich

m = männlich

Tabelle Nr. 2

Laborchemische Daten der Versuchspersonen

Pro- band	Harn- säure	Kreati- nin	Harn- stoff-N	C a	Gesamt- eiweiß	C l	K	N a
1.	5,7	0,82	18	4,4	6,3	107	4,3	140
2.	4,6	0,7	10	4,8	6,6	106	4,6	139
3.	4,2	0,7	13	4,6	7,0	104	4,9	139
4.	4,1	0,7	14	4,7	6,6	109	4,9	139
5.	4,7	0,8	12	4,5	6,9	110	4,6	138
6.	4,7	0,8	11	4,6	6,6	106	4,0	138
7.	5,4	1,2	20	4,7	6,6	105	4,6	144
8.	3,4	1,0	16	4,9	7,2	103	4,8	141
9.	4,3	1,0	12	4,6	6,9	101	4,4	143
10.	5,5	0,9	15	4,5	7,2	108	4,1	143
11.	4,8	0,9	17	5,0	7,4	104	4,3	143
12.	5,6	1,0	10	5,0	7,0	111	5,0	150
13.	5,5	1,1	17	5,0	7,3	106	4,6	142
14.	5,1	1,1	15	4,8	6,8	104	4,8	142
15.	4,8	0,9	15	4,5	6,7	103	4,5	138
16.	4,7	0,9	12	5,2	7,0	104	4,6	137
	mg/dl	mg/dl	mg/dl	mval/l	g/dl	mval/l	=	=

Tabelle Nr. 3

Medikation A

1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag
Blutab- nahme	Blutab- nahme	Blutab- nahme	Blutab- nahme	Blutab- nahme
Novodigal 8.00 Uhr	Novodigal 8.00 Uhr	Novodigal 8.00 Uhr	Novodigal 8.00 Uhr	-
Novodigal 13.00 Uhr	Novodigal 13.00 Uhr	-	-	-
Novodigal 18.00 Uhr	Novodigal 18.00 Uhr	Novodigal 18.00 Uhr	Novodigal 18.00 Uhr	-

Medikation B

1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag
Phospha- lugel 7.00 Uhr	Phospha- lugel 7.00 Uhr	Phospha- lugel 7.00 Uhr	Phospha- lugel 7.00 Uhr	-
Blutab- nahme	Blutab- nahme	Blutab- nahme	Blutab- nahme	Blutab- nahme
Novodigal 8.00 Uhr	Novodigal 8.00 Uhr	Novodigal 8.00 Uhr	Novodigal 8.00 Uhr	-
Phospha- lugel 11.00 Uhr	Phospha- lugel 11.00 Uhr	Phospha- lugel 11.00 Uhr	Phospha- lugel 11.00 Uhr	-
Novodigal 13.00 Uhr	Novodigal 13.00 Uhr			-
Phospha- lugel 15.00 Uhr	Phospha- lugel 15.00 Uhr	Phospha- lugel 15.00 Uhr	Phospha- lugel 15.00 Uhr	-
Novodigal 18.00 Uhr	Novodigal 18.00 Uhr	Novodigal 18.00 Uhr	Novodigal 18.00 Uhr	-
Phospha- lugel 19.00 Uhr	Phospha- lugel 19.00 Uhr	Phospha- lugel 19.00 Uhr	Phospha- lugel 19.00 Uhr	-
Phospha- lugel 22.00 Uhr	Phospha- lugel 22.00 Uhr	Phospha- lugel 22.00 Uhr	Phospha- lugel 22.00 Uhr	-

Medikation C

1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag
Phospha- lugel 7.00 Uhr	Phospha- lugel 7.00 Uhr	Phospha- lugel 7.00 Uhr	Phospha- lugel 7.00 Uhr	-
Blutab- nahme	Blutab- nahme	Blutab- nahme	Blutab- nahme	Blutab- nahme
Phospha- lugel + Novodigal 11.00 Uhr	Phospha- lugel + Novodigal 11.00 Uhr	Phospha- lugel + Novodigal 11.00 Uhr	Phospha- lugel + Novodigal 11.00 Uhr	-
Phospha- lugel 15.00 Uhr	Phospha- lugel 15.00 Uhr	Phospha- lugel 15.00 Uhr	Phospha- lugel 15.00 Uhr	-
Novodigal 15.00 Uhr	Novodigal 15.00 Uhr	-	-	-
Phospha- lugel + Novodigal 19.00 Uhr	Phospha- lugel + Novodigal 19.00 Uhr	Phospha- lugel + Novodigal 19.00 Uhr	Phospha- lugel + Novodigal 19.00 Uhr	-
Phospha- lugel 22.00 Uhr	Phospha- lugel 22.00 Uhr	Phospha- lugel 22.00 Uhr	Phospha- lugel 22.00 Uhr	-

3. Gewinnung und Aufarbeitung der Serumproben

Die Digoxinkonzentration im Serum wurde mit Hilfe eines Radioimmunassay (RIA) der Firma Amersham Buchler bestimmt.

Das Prinzip beruht auf der Konkurrenz zwischen dem Serum-Digoxin und Digoxin (125J) um die begrenzte Anzahl von Bindungsstellen an einem Digoxin-spezifischen Antikörper. Der Anteil des Antikörper-gebundenen Digoxins (125J) ist der der Konzentration des nichtmarkierten Digoxins der Serumprobe umgekehrt proportional. Die nicht gebundenen Digoxinanteile werden durch Adsorption an Aktivkohle von den Antikörper-gebundenen Anteilen abgetrennt. Nach Zentrifugation und Dekantieren in ein Meßröhrchen, wird die Aktivität des Überstandes in einem Bohrlochszintillationszähler gemessen. Der Digoxingehalt jeder Serumprobe kann anschließend durch Interpolation aus der Standardkurve ermittelt werden, die unter Verwendung der mitgelieferten Standards erstellt wurde.

Das Patientenserum wurde durch venöse Blutabnahme mit anschließender Zentrifugation bei 3500 Upm (1370 g) gewonnen.

Zur Bestimmung wurden jeweils 100 µl Serum bzw. Digoxinstandard in zwei Teströhrchen einpipettiert (Doppelbestimmung). Vor dem Pipettieren wurde die Pipettenspitze mit

dem jeweiligen Serum einmal gespült. Dann wurde 100 μ l Digoxin (125J)-Lösung und 100 μ l Antiserum in jedes Teströhrchen pipettiert. Anschließend wurde auf dem Schüttelmixer gründlich durchmischt. Dann wurde bei Raumtemperatur (15 - 30° C) 30 Minuten bis maximal 2 Stunden inkubiert und danach 1000 μ l Aktivkohle-Suspension in jedes Teströhrchen pipettiert. Die Homogenität der Lösung wurde durch ausreichende Drehzahl des Magnetrührers sichergestellt. Die Röhrchen wurden dann auf dem Schüttelmixer durchmischt und anschließend 5 bis maximal 15 Minuten bei Raumtemperatur stehengelassen. Danach wurden die Teströhrchen 10 Minuten bei Raumtemperatur mit einer g-Zahl = 1000 zentrifugiert. Zur Trennung wurde der Überstand der Teströhrchen in die entsprechenden Meßröhrchen dekantiert und anschließend die Radioaktivität bestimmt. Dabei war die Meßzahl so zu wählen, daß für die Standards mit ca. 8 μ g Digoxin/ml mindestens 5000 Impulse gemessen wurden.

C ERGEBNISSE

Drei Medikationen wurden untersucht:

Medikation A; die Probanden bekamen nur Digoxin,
Medikation B; sie erhielten Digoxin und Phosphalugel,
welches versetzt zueinander aufgenommen wurde und
Medikation C; Digoxin und Phosphalugel wurden gleich-
zeitig verabreicht.

- 1) Vergleich der Digoxinkonzentrationen in
ng/ml Serum und
ng/l Serum/kg KG

Die Ergebnisse der Digoxinspiegel im Serum unter Medi-
kation A, B, C sind angegeben in Tabelle 4, bezogen
auf ng/ml Serum und in Tabelle 5, bezogen auf ng/l Se-
rum/kg Körpergewicht.

Tabelle Nr. 4

Digoxinspiegel in ng/ml Serum für jeden Probanden

Proband		1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag
1.	A	0,16	0,33	0,53	0,60	0,55
	B	0,09	0,32	0,65	0,79	0,75
	C	0,09	0,34	0,64	1,07	0,62
2.	A	0,07	0,38	0,50	0,62	0,94
	B	0,07	0,45	0,73	1,09	0,98
	C	0,07	0,37	0,79	0,92	0,81
3.	A	0,12	0,50	0,78	0,77	0,88
	B	0,09	0,77	0,81	0,92	0,94
	C	0,09	0,80	0,92	1,07	0,82
4.	A	0,07	0,36	0,64	0,79	0,79
	B	0,12	0,34	0,97	1,33	0,55
	C	0,10	0,52	0,68	0,74	0,64
5.	A	0,05	0,55	1,04	0,47	0,67
	B	0,08	0,51	0,88	0,58	0,73
	C	0,08	0,64	0,75	0,88	0,69
6.	A	0,10	0,23	0,52	0,69	0,51
	B	0,10	0,36	0,44	0,41	0,50
	C	0,10	1,63	1,87	1,33	0,77
7.	A	0,07	0,54	0,66	0,69	0,89
	B	0,05	0,37	0,69	0,56	0,45
	C	0,05	0,16	0,47	0,47	0,22

Proband		1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag
8.	A	0,07	0,58	0,71	0,84	0,84
	B	0,07	0,42	0,80	0,87	0,90
	C	0,07	0,48	0,76	1,96	0,80
9.	A	0,09	0,32	0,80	0,70	0,70
	B	0,06	0,27	0,38	0,58	0,57
	C	0,06	0,32	0,75	0,87	0,87
10.	A	0,09	0,37	0,66	0,60	0,82
	B	0,06	0,36	0,49	0,45	0,60
	C	0,06	0,44	1,09	0,52	0,72
11.	A	0,07	0,47	0,65	0,67	0,76
	B	0,07	0,20	0,39	0,55	0,36
	C	0,07	0,17	0,80	0,83	0,91
12.	A	0,07	0,47	0,34	0,38	0,38
	B	0,06	0,09	0,32	0,55	0,34
	C	0,06	0,17	0,50	0,66	0,84
13.	A	0,09	0,90	0,81	1,10	0,68
	B	0,07	0,31	0,87	0,81	0,90
	C	0,07	0,45	1,21	0,97	0,96
14.	A	0,06	0,36	0,58	0,70	0,67
	B	0,07	0,38	0,89	0,74	0,72
	C	0,12	0,59	0,81	0,64	0,92
15.	A	0,07	0,48	0,66	0,53	0,75
	B	0,06	0,19	0,61	0,67	0,42
	C	0,07	0,37	0,52	0,60	0,58
16.	A	0,09	0,99	1,09	0,87	0,85
	B	0,07	0,31	0,70	0,74	1,04
	C	0,06	0,46	0,72	0,70	0,68

1. Zeile = Medikation A:

nur Digoxin eingenommen

2. Zeile = Medikation B:

Digoxin und Phosphalugel
versetzt eingenommen

3. Zeile = Medikation C:

Digoxin und Phosphalugel
gleichzeitig eingenommen

Tabelle Nr. 5

Digoxinspiegel in ng/l Serum/kg Körpergewicht

Proband		1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag
1.	A	1,88	3,88	6,24	7,06	6,47
	B	1,06	3,77	7,64	9,30	8,83
	C	1,06	4,00	7,53	12,60	7,30
2.	A	1,30	7,03	9,26	11,48	17,40
	B	1,30	8,33	13,50	20,20	18,14
	C	1,30	6,85	14,63	17,01	15,00
3.	A	1,41	5,88	9,18	9,07	10,35
	B	1,06	9,07	9,53	10,81	11,05
	C	1,06	9,41	10,81	12,60	9,65
4.	A	1,30	6,67	11,85	14,62	14,62
	B	2,22	6,30	17,96	24,62	10,18
	C	1,85	9,63	12,60	13,70	11,85
5.	A	0,89	9,83	18,58	8,40	11,96
	B	1,43	9,11	15,70	10,35	13,01
	C	1,43	11,42	13,40	15,71	12,31
6.	A	1,64	3,77	8,53	11,30	8,37
	B	1,64	5,90	7,22	6,72	8,20
	C	1,64	26,75	30,70	21,80	12,62
7.	A	1,17	9,00	11,00	11,50	14,83
	B	0,84	6,17	11,50	9,33	7,50
	C	0,84	2,67	7,85	7,85	3,67

Proband		1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag
8.	A	1,13	9,36	11,44	13,54	15,15
	B	1,13	6,78	12,89	14,03	14,50
	C	1,13	7,74	12,25	31,62	12,89
9.	A	1,67	5,93	14,80	12,96	12,96
	B	1,12	5,00	7,03	10,74	10,56
	C	1,12	5,92	13,89	16,11	16,11
10.	A	1,27	5,22	9,30	8,45	11,54
	B	0,85	5,07	6,90	6,33	8,45
	C	0,85	6,19	15,36	7,33	10,14
11.	A	1,27	8,55	11,82	12,18	13,81
	B	1,27	3,64	7,08	10,00	6,54
	C	1,27	3,09	14,54	15,08	16,55
12.	A	0,85	5,73	4,15	4,63	4,63
	B	0,74	1,09	3,90	6,70	4,15
	C	0,74	2,07	6,09	8,05	10,24
13.	A	1,29	12,85	11,57	15,73	9,72
	B	1,00	4,43	12,42	11,57	12,85
	C	1,00	6,43	17,28	13,86	13,72
14.	A	1,13	6,78	10,94	13,20	12,64
	B	1,32	7,17	16,81	13,95	13,56
	C	2,26	11,12	15,27	12,05	17,36
15.	A	0,93	6,40	8,80	7,07	10,00
	B	0,80	2,53	8,13	8,93	5,60
	C	0,93	4,93	6,93	8,00	7,73
16.	A	1,64	18,00	19,84	15,81	15,45
	B	1,27	5,63	12,71	13,50	18,92
	C	1,09	8,36	13,08	12,72	12,35

1. Zeile = Medikation A:

nur Digoxin eingenommen

2. Zeile = Medikation B:

Digoxin und Phosphalugel
versetzt eingenommen

3. Zeile = Medikation C:

Digoxin und Phosphalugel
gleichzeitig eingenommen

2) Standardabweichung

Zur Berechnung der Standardabweichung siehe Tabelle 6, 7, 8 und Abb. 1, wo sich die Berechnung auf Serum-Digoxinspiegel in ng/ml Serum bezieht, sowie Tabelle 9, 10, 11 und Abb. 2, wo die Digoxinspiegel angegeben sind in ng/l Serum/kg Körpergewicht.

Tabelle Nr. 6

Medikation nur Digoxin

Proband	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag
1.	0,33	0,53	0,60	0,55
2.	0,38	0,50	0,62	0,94
3.	0,50	0,78	0,77	0,88
4.	0,36	0,64	0,79	0,79
5.	0,55	1,04	0,47	0,67
6.	0,23	0,52	0,69	0,51
7.	0,54	0,66	0,69	0,89
8.	0,58	0,71	0,84	0,94
9.	0,32	0,80	0,70	0,70
10.	0,37	0,66	0,60	0,82
11.	0,47	0,65	0,67	0,76
12.	0,47	0,34	0,38	0,38
13.	0,90	0,81	1,10	0,68
14.	0,36	0,58	0,70	0,67
15.	0,48	0,66	0,53	0,75
16.	0,99	1,09	0,87	0,85
$\bar{x}$	0,489	0,686	0,689	0,736
n	16	16	16	16
s	0,203	0,191	0,170	0,159

Im Anschluß an die Einzelwerte der 16 Probanden sind angegeben:

arithmetischer Mittelwert ($\bar{x}$)
 Zahl der Einzelwerte (n)
 Standardabweichung (s)

Tabelle Nr. 7

Medikation: Digoxin und Phosphalugel versetzt
eingenommen

Proband	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag
1.	0,32	0,65	0,79	0,75
2.	0,45	0,73	1,09	0,98
3.	0,77	0,81	0,92	0,94
4.	0,34	0,97	1,33	0,55
5.	0,51	0,88	0,58	0,73
6.	0,36	0,44	0,41	0,50
7.	0,37	0,69	0,56	0,45
8.	0,42	0,80	0,87	0,90
9.	0,27	0,38	0,58	0,57
10.	0,36	0,49	0,45	0,60
11.	0,20	0,39	0,55	0,36
12.	0,09	0,32	0,55	0,34
13.	0,31	0,87	0,81	0,90
14.	0,38	0,89	0,74	0,72
15.	0,19	0,61	0,67	0,42
16.	0,31	0,70	0,74	1,04
$\bar{x}$	0,353	0,664	0,728	0,672
n	16	16	16	16
s	0,152	0,206	0,242	0,231

Tabelle Nr. 8

Medikation: Digoxin und Phosphalugel gleichzeitig
eingenommen

Proband	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag
1.	0,34	0,64	1,07	0,62
2.	0,37	0,79	0,92	0,81
3.	0,80	0,92	1,07	0,82
4.	0,52	0,68	0,74	0,64
5.	0,64	0,75	0,88	0,69
6.	1,63	1,87	1,33	0,77
7.	0,16	0,47	0,47	0,22
8.	0,48	0,71	1,96	0,80
9.	0,32	0,75	0,87	0,87
10.	0,44	1,09	0,52	0,72
11.	0,17	0,80	0,83	0,91
12.	0,17	0,50	0,66	0,84
13.	0,45	1,21	0,97	0,96
14.	0,59	0,81	0,64	0,92
15.	0,37	0,52	0,60	0,58
16.	0,46	0,72	0,70	0,68
$\bar{x}$	0,494	0,827	0,889	0,741
n	16	16	16	16
s	0,349	0,340	0,364	0,179

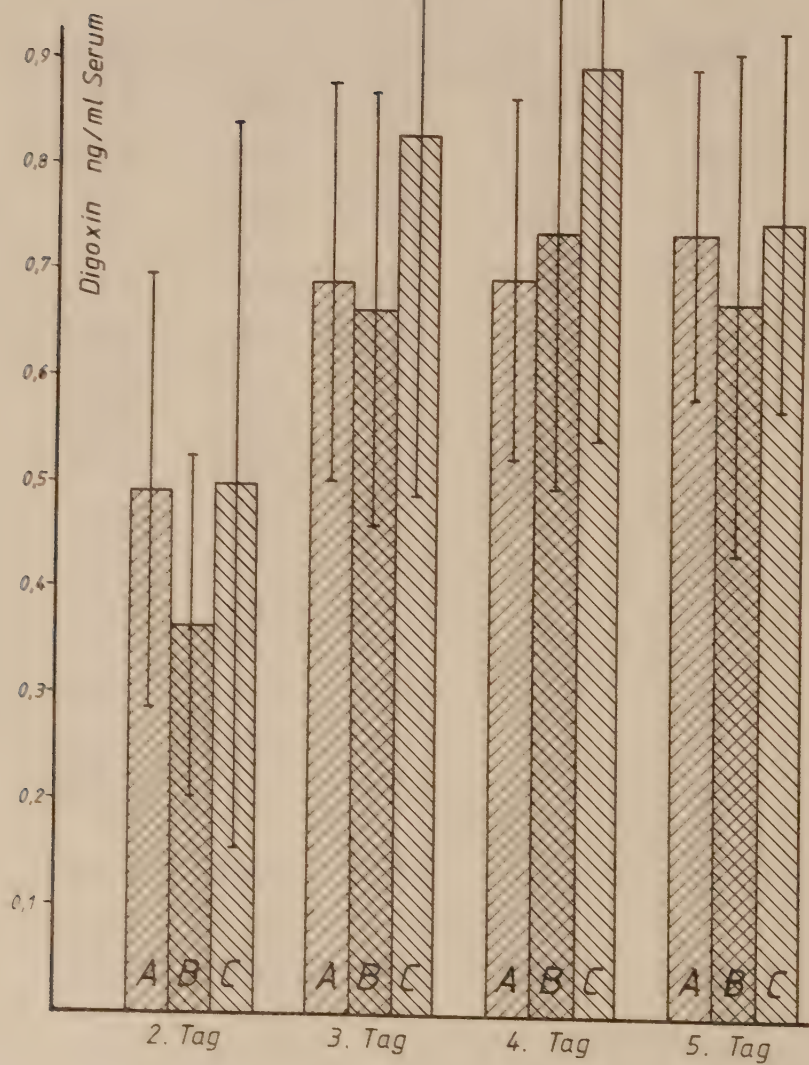


Abb. 1: Digoxinspiegel in ng/ml Serum
Mittelwert mit Standardabweichung

Tabelle Nr. 9

Medikation nur Digoxin

Proband	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag
1.	3,88	6,24	7,06	6,47
2.	7,03	9,26	11,48	17,40
3.	5,88	9,18	9,07	10,35
4.	6,67	11,85	14,62	14,62
5.	9,83	18,58	8,40	11,96
6.	3,77	8,53	11,30	8,37
7.	9,00	11,00	11,50	14,83
8.	9,36	11,44	13,54	15,15
9.	5,93	14,80	12,96	12,96
10.	5,22	9,30	8,45	11,54
11.	8,55	11,82	12,18	13,81
12.	5,73	4,15	4,63	4,63
13.	12,85	11,57	15,73	9,72
14.	6,78	10,94	13,20	12,64
15.	6,40	8,80	7,07	10,00
16.	18,00	19,84	15,81	15,45
$\bar{x}$	7,30	11,08	11,06	11,36
n	16	16	16	16
s	3,58	4,01	3,31	3,47

Tabelle Nr. 10

Medikation: Digoxin und Phosphalugel versetzt
eingenommen

Proband	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag
1.	3,77	7,64	9,30	8,83
2.	8,33	13,50	20,20	18,14
3.	9,07	9,53	10,81	11,05
4.	6,30	17,96	24,62	10,18
5.	9,11	15,70	10,35	13,01
6.	5,90	7,22	6,72	8,20
7.	6,17	11,50	9,33	7,50
8.	6,78	12,89	14,03	14,50
9.	5,00	7,03	10,74	10,56
10.	5,07	6,90	6,33	8,45
11.	3,64	7,08	10,00	6,54
12.	1,09	3,90	6,70	4,15
13.	4,43	12,42	11,57	12,85
14.	7,17	16,81	13,95	13,56
15.	2,53	8,13	8,93	5,60
16.	5,63	12,71	13,50	18,92
$\bar{x}$	5,62	10,68	11,69	10,75
n	16	16	16	16
s	2,24	4,10	4,88	4,22

Tabelle Nr. 11

Medikation: Digoxin und Phosphalugel gleichzeitig
eingenommen

Proband	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag
1.	4,00	7,53	12,60	7,30
2.	6,85	14,63	17,01	15,00
3.	9,41	10,81	12,60	9,65
4.	9,63	12,60	13,70	11,85
5.	11,42	13,40	15,71	12,31
6.	26,75	30,70	21,80	12,62
7.	2,67	7,85	7,85	3,67
8.	7,74	12,25	31,62	12,89
9.	5,92	13,89	16,11	16,11
10.	6,19	15,36	7,33	10,14
11.	3,09	14,54	15,08	16,55
12.	2,07	6,09	8,05	10,24
13.	6,43	17,28	13,86	13,72
14.	11,12	15,27	12,05	17,36
15.	4,93	6,93	8,00	7,73
16.	8,36	13,08	12,72	13,35
$\bar{x}$	7,91	13,26	14,13	11,34
n	16	16	16	16
s	5,73	5,73	6,07	3,66

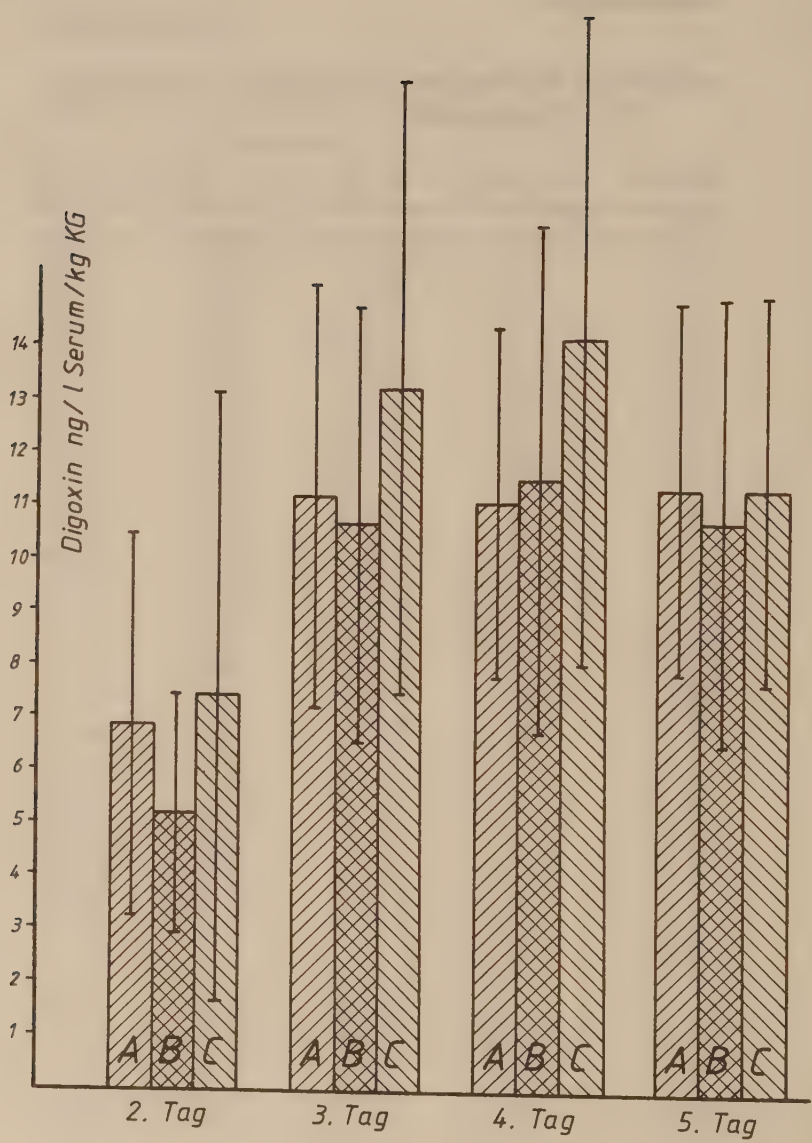


Abb. 2: Digoxinspiegel in ng/l Serum/kg KG
Mittelwert mit Standardabweichung

Die Standardabweichung ist ein statistisches Maß für die Abweichung der Einzelwerte vom arithmetischen Mittelwert. Bei einer Normalverteilung (Gaußsche Glockenkurve) liegen 68 % aller Werte zwischen $\bar{x} - s$ und $\bar{x} + s$ und 95 % aller Werte zwischen $\bar{x} - 2s$ und $\bar{x} + 2s$.

Geht man von der Hypothese aus, daß das Phosphalugel die Aufnahme des Digoxins beeinflusst, so müßte die Differenz der Digoxinspiegel unter den Medikationen A und B beziehungsweise A und C deutlich größer als Null sein. Für den Fall, daß keine Beeinflussung durch das Phosphalugel nachzuweisen ist, dürften jedoch die Digoxinspiegel unter der Medikation A und B beziehungsweise A und C keinen nennenswerten Unterschied aufweisen.

3) Vorzeichentest

Im Vorzeichentest wurden sowohl die Werte unter Medikation A und B als auch die Werte unter der Medikation A und C verglichen, und zwar in der Weise, daß die Werte unter der Medikation A als Ausgangswerte angesehen und davon die Werte unter der Medikation B beziehungsweise C abgezogen wurden.

Der Vergleich der Medikation A mit der Medikation B ergab

für den 2. Tag:	12+	4-
für den 3. Tag:	8+	8-
für den 4. Tag:	7+	9-
für den 5. Tag:	9+	7-

bezogen auf einen Digoxinspiegel in ng/ml Serum.

Tabelle Nr. 12

Medikation A: nur Digoxin

Medikation B: Digoxin und Phosphalugel versetzt
eingenommen

Digoxinspiegel in ng/ml Serum

Proband		2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag
1.	A	0,33 +	0,53 -	0,60 -	0,55 -
	B	0,32	0,65	0,79	0,75
2.	A	0,38 -	0,50 -	0,62 -	0,94 -
	B	0,45	0,73	1,09	0,98
3.	A	0,50 -	0,78 -	0,77 -	0,88 -
	B	0,77	0,81	0,92	0,94
4.	A	0,36 +	0,64 -	0,79 -	0,79 +
	B	0,34	0,97	1,33	0,55
5.	A	0,55 +	1,04 +	0,47 -	0,67 -
	B	0,51	0,88	0,58	0,73
6.	A	0,23 -	0,52 +	0,69 +	0,51 +
	B	0,36	0,44	0,41	0,50
7.	A	0,54 +	0,66 -	0,69 +	0,89 +
	B	0,37	0,69	0,56	0,45
8.	A	0,58 +	0,71 -	0,84 -	0,94 +
	B	0,42	0,80	0,87	0,90
9.	A	0,32 +	0,80 +	0,70 +	0,70 +
	B	0,27	0,38	0,58	0,57

Proband		2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag
10.	A	0,37 +	0,66 +	0,60 +	0,82 +
	B	0,36	0,49	0,45	0,60
11.	A	0,47 +	0,65 +	0,67 +	0,76 +
	B	0,20	0,39	0,55	0,36
12.	A	0,47 +	0,34 +	0,38 -	0,38 +
	B	0,09	0,32	0,55	0,34
13.	A	0,90 +	0,81 -	1,10 +	0,68 -
	B	0,31	0,87	0,81	0,90
14.	A	0,36 -	0,58 -	0,70 -	0,67 -
	B	0,38	0,89	0,74	0,72
15.	A	0,48 +	0,66 +	0,53 -	0,75 +
	B	0,19	0,61	0,67	0,42
16.	A	0,99 +	1,09 +	0,87 +	0,85 -
	B	0,31	0,70	0,74	1,04
		+ : -	+ : -	+ : -	+ : -
		12 : 4	8 : 8	7 : 9	9 : 7

Bezogen auf einen Digoxinspiegel in ng/l Serum/kg KG
ergab der Vergleich der Medikation A mit der Medikation B

für den 2. Tag: 12+ : 4-

für den 3. Tag: 8+ : 8-

für den 4. Tag: 7+ : 9-

für den 5. Tag: 9+ : 7-

Tabelle Nr. 13

Medikation A: nur Digoxin

Medikation C: Digoxin und Phosphalugel gleichzeitig
eingenommen

Proband		2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag
1.	A	0,33 -	0,53 -	0,60 -	0,55 -
	C	0,34	0,64	1,07	0,62
2.	A	0,38 +	0,50 -	0,62 -	0,94 +
	C	0,37	0,79	0,92	0,81
3.	A	0,50 -	0,78 -	0,77 -	0,88 +
	C	0,80	0,92	1,07	0,82
4.	A	0,36 -	0,64 -	0,79 +	0,79 +
	C	0,52	0,68	0,74	0,64
5.	A	0,55 -	1,04 +	0,47 -	0,67 -
	C	0,64	0,75	0,88	0,69
6.	A	0,23 -	0,52 -	0,69 -	0,51 -
	C	1,63	1,87	1,33	0,77
7.	A	0,54 +	0,66 +	0,69 +	0,89 +
	C	0,16	0,47	0,47	0,22
8.	A	0,58 +	0,71 -	0,84 -	0,94 +
	C	0,48	0,76	1,96	0,80
9.	A	0,32	0,80 +	0,70 -	0,70 -
	C	0,32	0,75	0,87	0,87

Proband		2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag
10.	A	0,37 -	0,66 -	0,60 +	0,82 +
	C	0,44	1,09	0,52	0,72
11.	A	0,47 +	0,65 -	0,67 -	0,76 -
	C	0,17	0,80	0,83	0,91
12.	A	0,47 +	0,34 -	0,38 -	0,38 -
	C	0,17	0,50	0,66	0,84
13.	A	0,90 +	0,81 -	1,10 +	0,68 -
	C	0,45	1,21	0,97	0,96
14.	A	0,36 -	0,58 -	0,70 +	0,67 -
	C	0,59	0,81	0,64	0,92
15.	A	0,48 +	0,66 +	0,53 -	0,75 +
	C	0,37	0,52	0,60	0,58
16.	A	0,99 +	1,09 +	0,87 +	0,85 +
	C	0,46	0,72	0,70	0,68
		+ : -	+ : -	+ : -	+ : -
		8 : 8	5 : 11	6 : 10	8 : 8

Der Vergleich der Medikation A mit der Medikation C
ergab

für den 2. Tag: 8+ : 8-
für den 3. Tag: 5+ : 11-
für den 4. Tag: 6+ : 10-
für den 5. Tag: 8+ : 8-

bezogen auf einen Digoxinspiegel in ng/ml Serum.

Tabelle Nr. 14

Medikation A: nur Digoxin

Medikation B: Digoxin und Phosphalugel versetzt
eingenommen

Proband		2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag
1.	A	3,88	6,24	7,06	6,74
	B	3,77 +	7,64 -	9,30 -	8,83 -
2.	A	7,03	9,26	11,48	17,40
	B	8,33 -	13,50 -	20,20 -	18,11 -
3.	A	5,88	9,18	9,07	10,35
	B	9,07 -	9,53 -	10,81 -	11,05 -
4.	A	6,67	11,85	14,62	14,62
	B	6,30 +	17,96 -	24,62 -	10,18 +
5.	A	9,83	18,58	8,40	11,96
	B	9,11 +	15,70 +	10,35 -	13,01 -
6.	A	3,77	8,53	11,30	8,37
	B	5,90 -	4,22 +	6,72 +	8,20 +
7.	A	9,00	11,00	11,50	14,83
	B	6,17 +	11,50 -	9,33 +	7,50 +
8.	A	9,36	11,44	13,54	15,15
	B	6,78 +	12,89 -	14,03 -	14,50 +
9.	A	5,93	14,80	12,96	12,96
	B	5,00 +	7,03 +	10,74 +	10,56 +

Proband		2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag
10.	A	5,22	9,30	8,45	11,54
	B	5,07 +	6,90 +	6,33 +	8,45 +
11.	A	8,55	11,82	12,18	13,81
	B	3,64 +	7,08 +	10,00 +	6,54 +
12.	A	5,73	4,15	4,63	4,63
	B	1,09 +	3,90 +	6,70 -	4,15 +
13.	A	12,85	11,57	15,73	9,72
	B	4,43 +	12,42 -	11,57 +	12,85 -
14.	A	6,78	10,94	13,20	12,64
	B	7,17 -	16,81 -	13,95 -	13,56 -
15.	A	6,40	8,80	7,07	10,00
	B	2,53 +	8,13 +	8,93 -	5,60 +
16.	A	18,00	19,84	15,81	15,45
	B	5,63 +	12,71 +	13,50 +	18,92 -
		+ : -	+ : -	+ : -	+ : -
		12 : 4	8 : 8	9 : 7	9 : 7

Tabelle Nr. 15

Medikation A: nur Digoxin

Medikation C: Digoxin und Phosphalugel gleichzeitig
eingenommen

Proband		2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag
1.	A	3,88	6,24	7,06	6,47
	C	4,00 -	7,53 -	12,60 -	7,30 -
2.	A	7,03	9,26	11,48	17,40
	C	6,85 +	14,63 -	17,01 -	15,00 +
3.	A	5,88	9,18	9,07	10,35
	C	9,41 -	10,81 -	12,60 -	9,65 +
4.	A	6,67	11,85	14,62	14,62
	C	9,63 -	12,60 -	13,70 +	11,85 +
5.	A	9,83	18,58	8,40	11,96
	C	11,42 -	13,40 +	15,71 -	12,31 -
6.	A	3,77	8,53	11,30	8,37
	C	26,75 -	30,70 -	21,80 -	12,62 -
7.	A	9,00	11,00	11,50	14,83
	C	2,67 +	7,85 +	7,85 +	3,67 +
8.	A	9,36	11,44	13,54	15,15
	C	7,74 +	12,25 -	31,62 -	12,89 +
9.	A	5,93	14,80	12,96	12,96
	C	5,92 +	13,89 +	16,11 -	16,11 -

Proband		2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag
10.	A	5,22	9,30	8,45	11,54
	C	6,19 -	15,36 -	7,33 +	10,14 +
11.	A	8,55	11,82	12,18	13,81
	C	3,09 +	14,54 -	15,08 -	16,55 -
12.	A	5,73	4,15	4,63	4,63
	C	2,07 +	6,09 -	8,05 -	10,24 -
13.	A	12,85	11,57	15,73	9,72
	C	6,43 +	17,28 -	13,86 +	13,72 -
14.	A	6,78	10,94	13,20	12,64
	C	11,12 -	15,27 -	12,05 -	17,36 -
15.	A	6,40	8,80	7,07	10,00
	C	4,93 +	6,93 +	8,00 -	7,73 -
16.	A	18,00	19,84	15,81	15,45
	C	8,36 +	13,08 +	12,72 -	12,35 +
		+ : -	+ : -	+ : -	+ : -
		9 : 7	5 : 11	6 : 10	8 : 8

Bezogen auf einen Digoxinspiegel in ng/l Serum/kg KG
ergab der Vergleich der Medikation A mit der Medikation C

für den 2. Tag: 9+ : 7-
für den 3. Tag: 5+ : 11-
für den 4. Tag: 6+ : 10-
für den 5. Tag: 8+ : 8-

Der Vorzeichentest von Dixon und Mood dient als Schnelltest zur Prüfung des Unterschiedes der Tendenz zweier abhängiger Stichproben. Die Nullhypothese besagt, daß sich die Differenzen gepaarter Beobachtungen im Durchschnitt nicht von Null unterscheiden. Man erwartet also, daß etwa die Hälfte der Differenzen kleiner als Null ist, also ein negatives Vorzeichen aufweist und die andere Hälfte größer als Null ist, also ein positives Vorzeichen aufweist. Mit anderen Worten wird erwartet, daß die Verteilung der Differenzen den Median Null hat. Die Nullhypothese muß abgelehnt werden, wenn zuwenige Differenzen oder zuviele eines Vorzeichens vorhanden sind und somit die Schranken der Vertrauensgrenzen überschritten sind.

Betrachtet man nun die Ergebnisse der Medikation A und B, bezogen auf einen Digoxinspiegel in ng/ml Serum, so läßt sich bei zweiseitiger Fragestellung auf dem 1 %-Niveau feststellen, daß sich am 2. Tag bei 16 Differenzen 12 Plus und 4 Minus ergeben. Da die Schranken bei 2 und 14 liegen, läßt sich mit einer statistischen Sicherheit von 95 % am 2. Tag kein Unterschied zwischen der Medikation A und B sichern. Auch bei Betrachtung auf dem 5 %-Niveau liegen die Werte innerhalb des Vertrauensbereiches, denn die Grenzen bei 16 Differenzen liegen bei 3 und 13.

Für den 3., 4. und 5. Tag liegen die Ergebnisse mit

8 Plus und 8 Minus, mit 7 Plus und 9 Minus und mit 9 Plus und 7 Minus ebenfalls innerhalb der Grenzen des Vertrauensbereiches, so daß insgesamt über die fünf Tage gesehen, zwischen der Gruppe A und B kein signifikanter Unterschied festgestellt werden kann.

Die Ergebnisse der Medikation A und C, bezogen auf einen Digoxinspiegel in ng/ml Serum, liegen mit 8 Plus und 8 Minus am 2. Tag, mit 5 Plus und 11 Minus am 3. Tag, mit 6 Plus und 10 Minus am 4. Tag und 8 Plus und 8 Minus am 5. Tag voll im Bereich der Vertrauensgrenze, so daß sich auch zwischen der Medikation A und C keine signifikante Änderung bei der Aufnahme des Digoxins sichern läßt.

Bezogen auf einen Digoxinspiegel in ng/l Serum/kg KG weichen die Ergebnisse der Medikation A und B mit 12 Plus und 4 Minus am 2. Tag, mit 8 Plus und 8 Minus am 3. Tag, mit 9 Plus und 7 Minus am 4. Tag und mit 9 Plus und 7 Minus am 5. Tag ebenfalls nicht aus dem Vertrauensbereich ab, so daß sich auch unter Berücksichtigung des Körpergewichtes eine veränderte Digoxinaufnahme der Medikation A und B nicht feststellen läßt.

Ebenso liegen die Werte der Medikation A und C, bezogen auf einen Digoxinspiegel in ng/l Serum/kg KG, mit 9 Plus und 7 Minus am 2. Tag, mit 5 Plus und 11 Minus am 3. Tag,

mit 6 Plus und 10 Minus am 4. Tag und mit 8 Plus und 8 Minus am 5. Tag im Bereich des Vertrauens, so daß sich auch hier unter dem Aspekt des Körpergewichtes keine veränderte Situation ergibt.

Insgesamt betrachtet, kann mit Hilfe des Vorzeichen-
testes keine hervorzuhebende Änderung im Verhalten
der Medikationen B und C zur Medikation A ausgemacht
werden, und auch unter Einbeziehung des Körpergewicht-
tes ergibt sich kein unterschiedliches Verhalten der
Digoxinspiegel bei den verschiedenen Medikationen. So-
mit läßt sich folgern, daß das Phosphalugel, ob ver-
setzt oder gleichzeitig mit dem Digoxin eingenommen,
die Resorption des Digoxins, wenn überhaupt, nur in
unwesentlichem Prozentsatz verändert.

Da der Vorzeichentest jedoch als Schnelltest nur orien-
tierende Hinweise geben kann, wurden die Ergebnisse
nochmals mit einer genaueren Methode überprüft: Dem
Wilcoxontest für Paardifferenzen. Dieser Test für den
Vergleich gepaarter Beobachtungen eignet sich auch für
nicht normalverteilte Differenzen.

Seine Aussagekraft liegt bei 95 %.

4. Wilcoxon-Test

Die Ergebnisse sind aufgeführt in Tabelle 16 - 19.
Tabelle 16 und 17 bezieht sich auf einen Digoxinspiegel von ng/ml Serum, Tabelle 18 und 19 auf einen Digoxinspiegel in ng/l Serum/kg Körpergewicht.

Tabelle Nr. 16

Digoxinspiegel in ng/ml Serum

Medikation A: nur Digoxin

Medikation B: Digoxin und Phosphalugel versetzt
eingenommen

	2. Tag		3. Tag		4. Tag		5. Tag	
	A	B	A	B	A	B	A	B
1.	0,33	0,32	0,53	0,65	0,60	0,79	0,55	0,75
2.	0,38	0,45	0,50	0,73	0,62	1,09	0,94	0,98
3.	0,50	0,77	0,78	0,81	0,77	0,92	0,88	0,94
4.	0,36	0,34	0,64	0,97	0,79	1,33	0,79	0,55
5.	0,55	0,51	1,04	0,88	0,47	0,58	0,67	0,73
6.	0,23	0,36	0,52	0,44	0,69	0,41	0,51	0,50
7.	0,54	0,37	0,66	0,69	0,69	0,56	0,89	0,45
8.	0,58	0,42	0,71	0,80	0,84	0,87	0,94	0,90
9.	0,32	0,27	0,80	0,38	0,70	0,58	0,70	0,57
10.	0,37	0,36	0,66	0,49	0,60	0,45	0,82	0,60
11.	0,47	0,20	0,65	0,39	0,67	0,55	0,76	0,36

2. Tag		3. Tag		4. Tag		5. Tag	
A	B	A	B	A	B	A	B
12.	0,47 0,09	0,34 0,32	0,38 0,55	0,38 0,34			
13.	0,90 0,31	0,81 0,87	1,10 0,81	0,68 0,90			
14.	0,36 0,38	0,58 0,89	0,70 0,74	0,67 0,72			
15.	0,48 0,19	0,66 0,61	0,53 0,67	0,75 0,42			
16.	0,99 0,31	1,09 0,70	0,87 0,74	0,85 1,04			
T+ = 106,00		= 73,00		= 58,50		= 79,50	
T- = 30,00		= 63,00		= 77,50		= 56,50	
$2\alpha < 10\%$		θ		θ		θ	

Tabelle Nr. 17

Digoxinspiegel in ng/ml Serum

Medikation A: nur Digoxin

Medikation C: Digoxin und Phosphalugel gleichzeitig
eingenommen

	2. Tag		3. Tag		4. Tag		5. Tag	
	A	C	A	C	A	C	A	C
1.	0,33	0,34	0,53	0,64	0,60	1,07	0,55	0,62
2.	0,38	0,37	0,50	0,79	0,62	0,92	0,94	0,81
3.	0,50	0,80	0,78	0,92	0,77	1,07	0,88	0,82
4.	0,36	0,52	0,64	0,68	0,79	0,74	0,79	0,64
5.	0,55	0,64	1,04	0,75	0,47	0,88	0,67	0,69
6.	0,23	1,63	0,52	1,87	0,69	1,33	0,51	0,77
7.	0,54	0,16	0,66	0,47	0,69	0,47	0,89	0,22
8.	0,58	0,48	0,71	0,76	0,84	1,96	0,94	0,80
9.	0,32	0,32	0,80	0,75	0,70	0,87	0,70	0,87
10.	0,37	0,44	0,66	1,09	0,60	0,52	0,82	0,72
11.	0,47	0,17	0,65	0,80	0,67	0,83	0,76	0,91
12.	0,47	0,17	0,34	0,50	0,38	0,66	0,38	0,84
13.	0,90	0,45	0,81	1,21	1,10	0,97	0,68	0,96
14.	0,36	0,59	0,58	0,81	0,70	0,64	0,67	0,92
15.	0,48	0,37	0,66	0,52	0,53	0,60	0,75	0,58
16.	0,99	0,46	1,09	0,70	0,87	0,70	0,85	0,68
T+	71,50		41,50		28,50		60,50	
T-	48,50		94,50		107,50		75,50	
	e		e		2α < 5 %		e	

Tabelle Nr. 18

Digoxinspiegel in ng/l Serum/kg KG

Medikation A: nur Digoxin

Medikation B: Digoxin und Phosphalugel versetzt
eingenommen

	2. Tag		3. Tag		4. Tag		5. Tag	
	A	B	A	B	A	B	A	B
1.	3,88	3,77	6,24	7,64	7,06	9,30	6,74	8,83
2.	7,03	8,33	9,26	13,50	11,48	20,20	17,40	18,14
3.	5,88	9,07	9,18	9,53	9,07	10,81	10,35	11,05
4.	6,67	6,30	11,85	17,96	14,62	24,62	14,62	10,18
5.	9,83	9,11	18,58	15,70	8,40	10,35	11,96	13,01
6.	3,77	5,90	8,53	4,22	11,30	6,72	8,37	8,20
7.	9,00	6,17	11,00	11,50	11,50	9,33	14,83	7,50
8.	9,36	6,78	11,44	12,89	13,54	14,03	15,15	14,50
9.	5,93	5,00	14,80	7,03	12,96	10,74	12,96	10,56
10.	5,22	5,07	9,30	6,90	8,45	6,33	11,54	8,45
11.	8,55	3,64	11,82	7,08	12,18	10,00	13,81	6,54
12.	5,73	1,09	4,15	3,90	4,63	6,70	4,63	4,15
13.	12,85	4,43	11,57	12,42	15,73	11,57	9,72	12,85
14.	6,78	7,17	10,94	16,81	13,20	13,95	12,64	13,56
15.	6,40	2,53	8,80	8,13	7,07	8,93	10,00	5,60
16.	18,00	5,63	19,84	12,71	15,81	13,50	15,45	18,92
T+	106,00		73,00		73,00		83,00	
T-	30,00		63,00		63,00		53,00	
	2 < 5 %		0		0		0	

Tabelle Nr. 19

Digoxinspiegel in ng/l Serum/kg KG

Medikation A: nur Digoxin

Medikation B: Digoxin und Phosphalugel gleichzeitig
eingenommen

2. Tag			3. Tag			4. Tag			5. Tag		
A		C	A		C	A		C	A		C
1.	3,88	4,00	6,24	7,53	7,06	12,60	6,47	7,30			
2.	7,03	6,85	9,26	14,63	11,48	17,01	17,40	15,00			
3.	5,88	9,41	9,18	10,81	9,07	12,60	10,35	9,65			
4.	6,67	9,63	11,85	12,60	14,62	13,70	14,62	11,85			
5.	9,83	11,42	18,58	13,40	8,40	15,71	11,96	12,31			
6.	3,77	26,75	8,53	30,70	11,30	21,80	8,37	12,62			
7.	9,00	2,67	11,00	7,85	11,50	7,85	14,83	3,67			
8.	9,36	7,74	11,44	12,25	13,54	31,62	15,15	12,89			
9.	5,93	5,92	14,80	13,89	12,96	16,11	12,96	16,11			
10.	5,22	6,19	9,30	15,36	8,45	7,33	11,54	10,14			
11.	8,55	3,09	11,82	14,54	12,18	15,08	13,81	16,55			
12.	5,73	2,07	4,15	6,09	4,63	8,05	4,63	10,24			
13.	12,85	6,43	11,57	17,28	15,73	13,86	9,72	13,72			
14.	6,78	11,12	10,94	15,27	13,20	12,05	12,64	17,36			
15.	6,40	4,93	8,80	6,93	7,07	8,00	10,00	7,73			
16.	18,00	8,36	19,84	13,08	15,81	12,72	15,45	12,35			
T+	80,00		44,00		31,00		59,00				
T-	56,00		92,00		105,00		77,00				
θ			θ			2α<5 %			θ		

Zusammengefaßt ergibt sich für Medikation A und B
bei einem Digoxinspiegel in ng/ml Serum

	T+	T-	
2. Tag	106,00	30,00	$2\alpha < 10 \%$
3. Tag	73,00	63,00	$\emptyset$
4. Tag	58,50	77,50	$\emptyset$
5. Tag	79,50	56,50	$\emptyset$

für die Medikation A und C bei einem Digoxinspiegel
in ng/ml Serum

2. Tag	71,50	48,50	$\emptyset$
3. Tag	41,50	94,50	$\emptyset$
4. Tag	28,50	107,50	$2\alpha < 5 \%$
5. Tag	60,50	75,50	$\emptyset$

für die Medikation A und B bei einem Digoxinspiegel
in ng/l Serum/kg KG

2. Tag	106,00	30,00	$2\alpha < 5 \%$
3. Tag	73,00	63,00	$\emptyset$
4. Tag	73,00	63,00	$\emptyset$
5. Tag	83,50	53,50	$\emptyset$

für die Medikation A und C bei einem Digoxinspiegel
in ng/l Serum/kg KG

2. Tag	80,00	56,00	$\emptyset$
3. Tag	44,00	92,00	$\emptyset$
4. Tag	31,00	105,00	$2\alpha < 5 \%$
5. Tag	59,00	77,00	$\emptyset$

Wie aus den Tabellen ersichtlich, gab es im Vorzeichen-test keine signifikante Beeinflussung durch das Phosphalugel auf die Digoxinabsorption. Es fällt aber beim Wilcoxon-Test auf, daß am 2. Tag der Versuche die Werte der Medikation A und B einen statistisch signifikanten Unterschied aufweisen. Der Unterschied hat die Größe $2\alpha < 10\%$, bezogen auf einen Digoxinspiegel in ng/ml Serum, und $2\alpha < 5\%$, bezogen auf einen Digoxinspiegel in ng/l Serum/kg KG, wobei die Irrtumswahrscheinlichkeit $2\alpha < 5\%$ zugrunde gelegt wurde.

Beim Vergleich der Tabellenwerte läßt sich sagen, daß das Phosphalugel die Aufnahme des Digoxins am 2. Versuchstag hemmend beeinflusst. Da diese Hemmung aber nur am 2. Tag des Versuchs auftritt und sich die sonstigen Werte gleichen, läßt sich vermuten, daß sich die Hemmung durch die Anfangsverteilung des Digoxins im Körper erklärt.

Ein weiterer statistisch signifikanter Unterschied von $2\alpha < 5\%$ ergab sich bei den Medikationen A und C, bezogen auf einen Digoxinspiegel in ng/ml Serum als auch ng/l Serum/kg KG. Dieser Unterschied liegt in dem Sinne vor, daß die Werte der Medikation C größer sind als die der Medikation A. Er ist sachlich nicht erklärbar, da er weder an dem vorangehenden noch an dem darauffolgenden Tag auftritt. Es liegt nahe, einen Zufallsbefund darin zu sehen.

Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % besagt ja, daß sich durchschnittlich in 5 % aller Untersuchungen ein Unterschied darstellt, der real nicht vorliegt.

(Fehler 1. Art)

D DISKUSSION

Da das Digoxin nur eine geringe therapeutische Breite besitzt, ist es besonders wichtig, es ausgewogen zu gebrauchen. Um fehlerhafte Dosierungen zu vermeiden, sind genaue Kenntnisse der Pharmakokinetik und der Pharmakodynamik des Digoxins unabdingbar, gerade deshalb, weil neben der im allgemeinen geringen therapeutischen Breite auch große Unterschiede in Bezug auf Resorption, Verteilung, Metabolismus und Exkretion innerhalb der einzelnen unterschiedlichen Herzglykoside bestehen.

So wird das oral eingenommene Digoxin in der Form eines nicht sättigenden (66) und passiven Transportvorganges, zum überwiegenden Teil im proximalen Intestinum, in geringerem Ausmaß auch im distalen Teil des Intestinums, aufgenommen (66).

Die Daten über die Resorptionsquote des Digoxins sind unterschiedlich. Sie bewegen sich in einem Bereich zwischen 65 - 90 % (45), wobei sicherlich die verschiedene Herstellung der untersuchten Präparate eine Rolle spielt. Blutspiegelmaxima wurden 1 - 1,5 Stunden nach Aufnahme registriert (161, 39).

Die Verteilung wird neben Eigenschaften der Durchblutung von der Lipoidlöslichkeit und damit auch der Mem-

brangängigkeit in einzelnen Organen bestimmt. Was die Polarität und damit die hydrophobe Eigenschaft, die die Lipoidlöslichkeit charakterisiert, betrifft, so liegt das Digoxin zwischen dem apolaren hydrophoben Digitoxin auf der einen und dem polaren hydrophilen Strophanthin auf der anderen Seite und nimmt somit in Bezug auf Eiweißbindung und Membrangängigkeit eine Mittelstellung ein.

Während das Digitoxin zu über 90 % an Plasmaalbumin gebunden ist, ist das Digoxin nur zu 23 % an das Plasmaalbumin gebunden (161). Wegen der geringen Eiweißbindung ist es erklärlich, daß sich vom Digoxinbestand nur etwa 1 % im Plasmaraum befindet. Der Rest liegt außerhalb der Blutbahn (39). Digoxin wird als weniger hydrophobes Glykosid in geringerem Ausmaß als Digitoxin in der Zelle akkumuliert, der bedeutende Anteil liegt interstitiell vor.

Digoxin wird in nur geringem Ausmaß metabolisiert, wobei herzwirksame Konjugationsprodukte der Glukuron- und Schwefelsäure entstehen. Ein kleiner Teil des Digoxins, etwa 6,5 % (43, 44), befindet sich im enterohepatischen Kreislauf. Beim Digitoxin macht dieser Anteil 26 % aus (43, 44). Der Unterschied läßt unter anderem auch die verschiedenen Halbwertszeiten erklären. Digitoxin hat einen T/2-Wert von 110 Stunden, Digoxin von 31 Stunden (43, 44).

Beim β -Acetyldigoxin liegen ähnliche Werte wie beim Digoxin vor. Da im Serum kein β -Acetyldigoxin nachweisbar ist (161), spricht vieles dafür, daß die Acetylabbauung schon während der Resorption stattfindet.

Die Ausscheidung des Digoxins erfolgt zu einem geringen Teil von 3 % über den Stuhl mit einem verhältnismäßig großen Anteil an Metaboliten. Überwiegend wird das Digoxin jedoch chemisch unverändert über die Nieren abgegeben. Die renale Exkretion entspricht der glomerulären Filtrationsrate und annähernd somit der Kreatinin-Clearance.

Problematisch kann der Umgang mit Digitalispräparaten verständlicherweise dann werden, wenn sie in Kombination mit anderen Präparaten gegeben werden müssen, die die biologische Verfügbarkeit verändern.

So ist zum Beispiel bekannt, daß Chinidin die Bioverfügbarkeit steigert. Auch Substanzen wie das Propanthelin im Tensilan und das Aristochol erhöhen den Serumspiegel von Digoxin (160).

Auf der anderen Seite sind eine Reihe von Substanzen bekannt, die den Digoxinserumspiegel herabsetzen. Durch Enzyminduktion des Phenytoins, des Phenylbutazons und des Rifampicins wird zum Beispiel der enzymatische

Abbau der Digitalisglykoside beschleunigt. Infolgedessen sind die Plasmaspiegel niedriger, die Halbwertszeiten verkürzt (119, 149, 160).

Es ist weiterhin festgestellt worden, daß unter Neomycin, unter Cholestyramin, Carbo medicinalis, pectinhaltigen Antidiarrhoika wie Koapectate N und Metoclopramid und unter Laxantien das Digoxin schwächer resorbiert wird und in seiner Bioverfügbarkeit eingeengt wird (160, 153).

Zur Übersicht sollen die folgenden zwei Tabellen die Substanzen wiedergeben, die mit dem Digoxin beziehungsweise Digitoxin pharmakokinetisch interferieren.

Tabelle Nr. 20

Medikament	Kombination	Wirkung	Mechanismus	Autor
Digoxin Digitoxin	Calcium	↑	synergistisch	Godfraind
	Kalium/ Magnesium:	↑		Erdmann
	Thiazide Furosemid Ethacrynsäure Laxantien		↓K ⁺ /Mg ²⁺ -Spiegel ⇒ ↓Bdg. an ATP-ase-System	
	Glukose	↑	↑K-Einstrom in Zelle	
	ACTH/ Cortikoide	↑	↑renale K- Elimination	
	Amphotericin	↑	Hypokaliämie Hypomagnesiämie unklarer Genese	
	Carbenoxolon	↑	Hypokaliämie unklarer Genese	
	Penicillin G	↑	↑renaler K- Verlust	
	Neomycin	↑	Hypomagnesiämie	Kolenda
	Salicylate	↑	↑renale K- Elimination	
	Propanthelin	↑	↓Darm-Motilität	Manninen
	Chinidin	↑	?	

Tabelle Nr. 21

Medikament	Kombination	Wirkung	Mechanismus	Autor
Digitoxin Digoxin	Phenobarbital	↓	↑ Abbau durch Enzyminduktion	Solomon
	Diphenylhydantoin	↓	→ der Membran ATP-ase	Rawson + Pincus
	Phenylbutazon Rifampicin	↓	↑ Abbau durch Enzyminduktion + ↑ Hydroxilierung in Leber	Solomon Wirth Remmer Peters
Digoxin Digitoxin	Cholestyramin Cholestypol Aktivkohle Koapectate	↓	Bdg. von Digitoxin, Digoxin + Metaboliten im Darm, Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs	Binnion Smith
	Adsorbentien: Hydroxide Carbonate Hydroxikarbonate Hydrate Silikate des Al, Ca, Mg	↓	an polare Zentren gebunden	Binnion
Digoxin	Metoclopramid	↓	↓ Resorptionsquote durch ↑ Passagebeschleunigung im MDK	Manninen
Digoxin	Penicillamin	↓	?	Ghani
	Neomycin	↓	Veränderungen der Mukosa, der Zellmembranfunktion im Intestinum	Wirth
β-Methyl-Digoxin	Spirolonlaktone	↓	↓ renale K-Elimination ↑ Glykosidabbau dch. Enzyminduktion ↑ Glykosidaufnahme in Leber	Abshagen

Auch von Antacida wurden Interaktionen mit verschiedenen Medikamenten beschrieben, so Effekte bezüglich der Absorption von Digitalispräparaten, die durch bestimmte Antacida eine Resorptionsverzögerung erfahren.

Brown und Juhl (27) konnten nachweisen, daß das Antacidum Aludrox, das häufig bei Patienten mit Urämie und unter der Dialysebehandlung zur Verhinderung eines sekundären Hyperparathyreoidismus verabreicht wurde, die Digoxinresorption vermindert.

Allerdings fand Brown in einer anderen Studie heraus, daß im Gegensatz zu Aluminiumhydroxid und Magnesiumhydroxid ganz auffallend stark gerade das Magnesiumtrisilikat die Glykosidaufnahme negativ beeinflußt.

Dieses konnte Khalil (83) bei seinen in vitro Untersuchungen ebenfalls bestätigen. In Gegenwart von Lanoxin und Aludrox wurde nur ein geringer Einfluß beobachtet, während das Magnesiumtrisilikat zweifelsfrei starken Einfluß hatte.

Im Gegensatz dazu allerdings, fand Bolelli, daß die Absorption von Digoxin in Verbindung mit Aluminiumhydroxid und Magnesiumhydroxid unverändert war (25). In einer Arbeit von Vöhringer, Kuhlmann und Rietbrock wurden bei 9 gesunden Versuchspersonen die Plasmakonzentrationen von Digoxin im gepaarten Versuch nach

oralen Verabfolgung von Digoxin unter Kontrollbedingungen und nach Gabe von Magnesium-Aluminium-Silikat-hydrat und Di-Magnesium-Aluminium-Trisilikat radioimmunologisch bestimmt. Die jeweiligen Unterschiede waren nicht signifikant.

Loo untersuchte in einer Studie mit Hunden den Effekt des Antacidums Gelusil auf die Absorption von Digoxin nach oraler Applikation; auch er konnte keinen wesentlichen Effekt feststellen (102).

Zusammenfassend sind die bekannten Arbeiten über die Wechselwirkung zwischen Antacida und Digoxinpräparaten nochmals tabellarisch aufgeführt.

Tabelle Nr. 22

Autor	Methode	Kombination	Wirkung	Mechanismus
Bonelli	in vivo gesunde Probanden	ß-Acetyl- Digoxin Novodigal ^R + Aludrox ^R	0	
Brown	in vivo gesunde Probanden	Digoxin Lanoxin ^R + Al(OH) ₃ Mg(OH) ₂ Mg-Trisilikat	↓	↓ Absorption bes. durch Mg-Trisilikat
Khalil	in vitro	Digoxin Lanoxin ^R + Al(OH) ₃ CaCO ₃ MgCO ₃ Mg-Oxid Mg-Trisilikat	↓	pH-Abhängigkeit ↑ Wirkung bei Mg-Trisilikat
Loo	in vivo mit Hunden	Digoxin Lanoxin ^R + Al(OH) ₃ Mg-Trisilikat	0	
Vöhringer	in vivo	Digoxin + Mg-Al-Silikat- hydrat Di-Mg-Al-Tri- silikat	0	

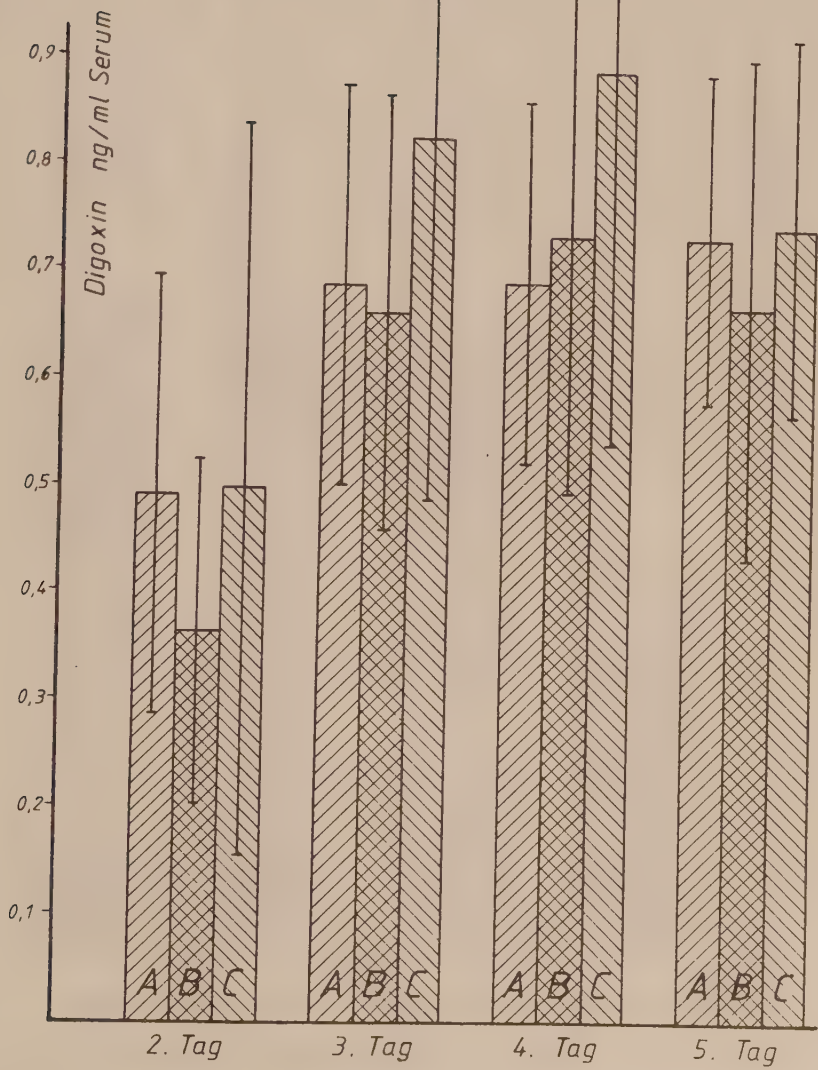
Die Ergebnisse der eigenen Untersuchungen sind nochmals folgend zusammengefaßt.

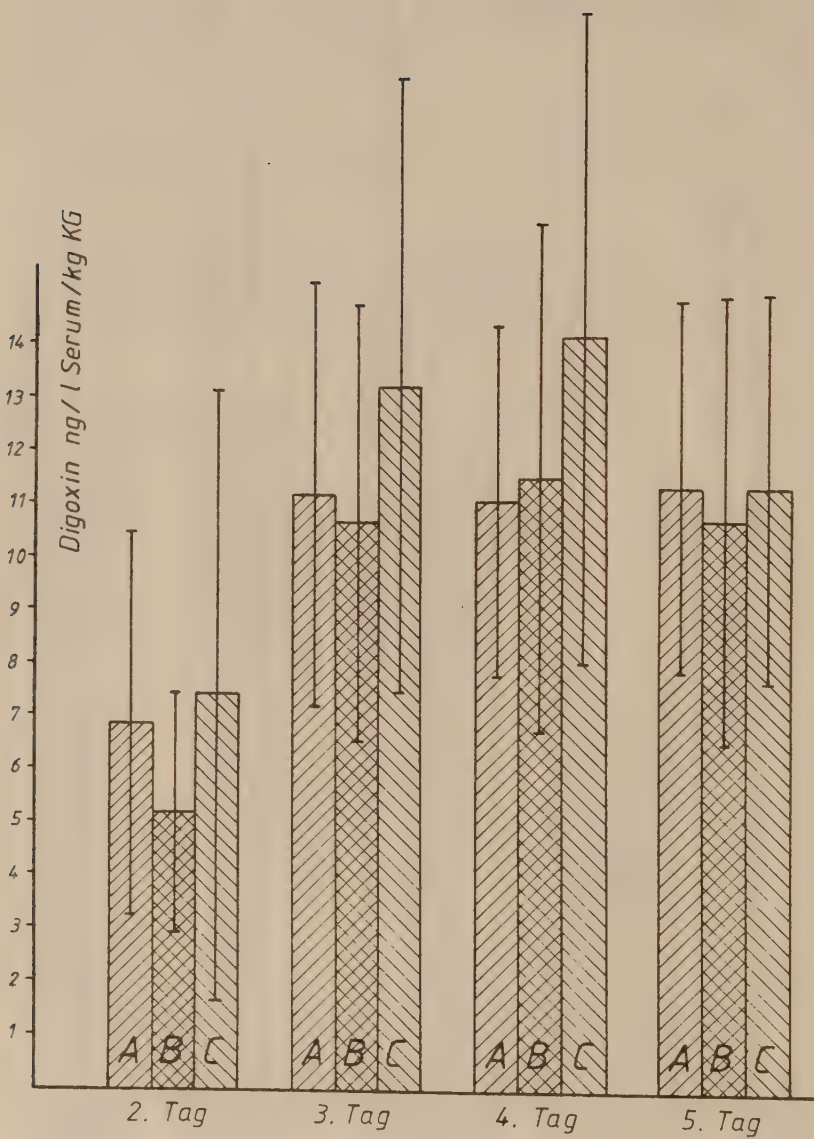
Es handelt sich um drei Testreihen mit jeweils 16 den gleichen Versuchspersonen,

Medikation A: nur Digoxin wurde eingenommen,

Medikation B: Digoxin und Phosphalugel wurden
zeitlich versetzt eingenommen,

Medikation C: Digoxin und Phosphalugel wurden
zeitlich zusammen eingenommen.





Vorzeichentest

	Digoxinspiegel in ng/ml Serum		Digoxinspiegel in ng/l Serum/kg KG	
	A + B	A + C	A + B	A + C
2. Tag	12+ 4-	8+ 8-	12+ 4-	9+ 7-
3. Tag	8+ 8-	5+ 11-	8+ 8-	5+ 11-
4. Tag	7+ 9-	6+ 10-	9+ 7-	6+ 10-
5. Tag	9+ 7-	8+ 8-	9+ 7-	8+ 8-

Wilcoxon-Test

	Digoxinspiegel in ng/ml Serum	Digoxinspiegel in ng/l Serum/kg KG
	A + B	A + C
2. Tag	2α < 10 %	0
3. Tag	0	0
4. Tag	0	2α < 5 %
5. Tag	0	0

Während die Ergebnisse im Vorzeichentest durchweg keine signifikante Beeinflussung durch das Phosphalugel auf die Digoxinabsorption zeigen, fällt beim Wilcoxon-Test auf, daß die Werte der Medikation A und B am 2. Tag sowohl bei einem Digoxinspiegel in ng/ml Serum als auch beim Digoxinspiegel, bezogen auf das Körpergewicht, einen statistisch signifikanten Unterschied aufweisen,

und zwar in der Form, daß $2\alpha < 10\%$ bezogen auf einen Digoxinspiegel in ng/ml Serum ist, $2\alpha < 5\%$ bezogen auf einen Digoxinspiegel in ng/l Serum/kg KG. Dabei wurde die übliche Grenze für die Irrtumswahrscheinlichkeit von $2\alpha = 5\%$ zugrunde gelegt.

Da sich die Spiegel der A-Medikation größer darstellen als bei der B-Medikation, läßt sich sagen, daß das Phosphalugel die Aufnahme des Digoxins am 2. Tag hemmend beeinflußt. In Anbetracht dessen, daß dieser hemmende Einfluß jedoch nur am 2. Tag zu beobachten ist und sich die A + B-Medikation weder am 3. noch am 4. und 5. Tag voneinander bedeutend abheben, läßt sich vermuten, daß sich die Differenz am 2. Tag mit der anfänglichen Verteilung des Digoxins im Körper erklärt.

Ein weiterer statistisch signifikanter Unterschied von $2\alpha < 5\%$ wurde zwischen der Medikation A + C erhalten, bezogen auf einen Digoxinspiegel in ng/ml Serum als auch ng/l Serum/kg KG, und zwar am 4. Tag. Der Unterschied liegt vor in dem Sinne, daß die Werte der Medikation C größer sind als die der Medikation A.

Dieser Unterschied ist sachlich nicht erklärbar. Er tritt weder an dem benachbarten 3. Tag noch dem benachbarten 5. Tag auf.

Man wird darin einen Zufallsbefund sehen müssen. Die

Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % besagt ja, daß sich durchschnittlich in 5 % aller Untersuchungen ein Unterschied darstellt, der aber real nicht vorliegt (Fehler 1. Art).

Da 16 Tests durchgeführt wurden, ist es nicht ungewöhnlich, daß einer davon falsch positiv ausfällt. Eine Sachaussage bezüglich des Unterschiedes zwischen den Werten der A- und C-Medikation am 4. Tag muß also mit diesem Testergebnis nicht verbunden sein.

Andererseits kann diese Sachaussage auch nicht ausgeschlossen werden, wie ja auch sonst Unterschiede nicht ausgeschlossen werden können, wenn ein statistischer Test kein signifikantes Ergebnis bringt.

Die widersprüchlichen Ergebnisse in Bezug auf die Frage, ob Antacida die Resorption von Digitalis beeinflussen oder nicht, zeigen, daß noch vieles unklar ist und verschiedene Parameter, zu denen im folgenden noch Erwägungen angestellt werden sollen, bei den Überlegungen in Rechnung gestellt werden müssen.

Grundsätzlich ist zu unterscheiden, ob die Ergebnisse auf in-vitro oder in-vivo-Untersuchungen zurückzuführen sind, wobei in-vivo-Untersuchungen eher die tatsächlichen Gegebenheiten des Körpers widerspiegeln als es bei in-vitro-Untersuchungen möglich ist.

Die Komplexität der Bioverfügbarkeit mit den vielfältigen pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Einflüssen auf das Medikament von seiner Zufuhr bis hin zur Wirkung geht bei in-vivo-Untersuchungen in Rechnung.

Parameter wie Alter, Körpergewicht und Größe, zudem Magensäureverhältnisse, Darmmotilität, -durchblutung und Resorption, ferner Dosierungs- und Verteilungsfragen und schließlich die verschiedene Zubereitung der Präparate spielen eine Rolle.

Was Geschlecht und Körpergröße angeht, so war bei Untersuchungen von Rietbrock (133) eine strenge Korrelation zwischen den gemessenen Digoxinwerten und diesen Parametern nicht festzustellen. In Bezug auf Körpergewicht und Alter konnte er jedoch eine Abhängigkeit der Digoxinspiegel ausmachen, in der Art, daß mit steigendem Gewicht die Digoxinspiegel niedriger und mit steigendem Alter die Digoxinspiegel höher werden (133).

Auch Schneider und Ruiz-Torres konnten in ihrer Arbeit diese Beziehung zwischen Körpergewicht und Digoxinspiegel feststellen (138).

Flasch und Heinz fanden nur eine geringe Korrelation zwischen Alter, Gewicht und Digoxinspiegelhöhe (50).

In der vorgelegten Arbeit entfällt eine differenzierte Aussage in Bezug auf den Faktor Alter, da die Versuchspersonen keine große Altersstreuung bieten. Es handelt sich um Altersstufen zwischen 26 und 40 Jahren.

Was die Dosierung des Digoxins anbetrifft, so wurde in der vorgelegten Studie anfangs am 1. und 2. Tag unabhängig vom Körpergewicht eine Aufsättigungsdosis von 0,6 mg am 3. und am 4. Tag eine Dosis von 0,4 mg gegeben. Die Auswertung der Digoxinspiegel unter den verschiedenen Versuchsbedingungen der Medikation A, B und C ergab im Wilcoxon-Test am 2. Tag bei der Medikation B und C signifikant niedrigere Digoxinspiegel als bei der Medikation A. Da weder am 3., 4. noch 5. Tag weitere Unterschiede festgestellt wurden, ist es naheliegend, die Differenz am 2. Tag mit anfänglichen Verteilungsvorgängen im Körper in Zusammenhang zu bringen, zumal das Körpergewicht der Probanden zwischen 53 und 85 kg streut, eine nicht zu vernachlässigende Breite.

Die die Bioverfügbarkeit beeinflussenden Serum-eiweißspiegel als mögliches Kriterium für die Bindungskapazität des Digoxins lassen deshalb keine differenzierte Aussage zu, weil die Serum-eiweißspiegel der Versuchspersonen allesamt im Normbereich liegen.

Entsprechend der Versuchsanordnung könnte die Bioverfügbarkeit des Digoxins besonders durch Veränderungen

der Resorption beeinflußt werden, wobei Gesichtspunkte, wie Magensäureverhältnisse, Darmdurchblutung und -motilität bedacht werden müssen.

Welchen Einfluß bei den vorgelegten Untersuchungen die Säureverhältnisse des Magens auf die Resorption des Digoxins ausüben, ist kaum überschaubar. Jedenfalls konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den gemessenen Werten, bei denen Digoxin allein vor den Mahlzeiten eingenommen wurde und den Werten, bei denen Digoxin mit dem Phosphalugel zusammen zwischen den Mahlzeiten eingenommen wurde, festgestellt werden. Immerhin dürfte der pH-Bereich des Magensaftes vor den Mahlzeiten und zwischen den Mahlzeiten keine allzu wesentliche Schwankungsbreite deshalb aufweisen, weil durch das Phosphalugel eine pH-Korrektur nach oben stattfindet um etwa 1,5 bis 2,0. Diese Verschiebung erfolgt innerhalb von 10 Minuten für zirka eine Stunde nach Einnahme. Außerdem ist bekannt, daß im Gegensatz zu den früher üblichen Kalzium enthaltenden Antacida das Phosphalugel als Aluminium haltiges Antacidum einen bemerkenswert geringen Säurerebound verursacht.

Beermann, Hellström und Rosén nehmen auf Grund ihrer Arbeiten an, daß die Resorption des Glykosids nicht in direkten Zusammenhang mit den Säurekonzentrationen im Magen zu bringen ist (11). Dieses wird untermauert durch die Tatsache, daß weder bei Billroth I oder II noch nach

partieller Gastrektomie veränderte Resorptionswerte für Glykoside nachzuweisen sind.

Was die Magen-Darmdurchblutung anbetrifft, so ist bekannt, daß die Bioverfügbarkeit der Glykoside bei der manifesten Herzinsuffizienz mit Rechtsherzbelastung deutlich vermindert ist. Zu erklären ist das damit, daß bei der Rechtsherzinsuffizienz eine Stauungsgastritis und -enteritis vorliegen kann und dann auch die Magendurchblutung reduziert ist.

Eine Resorptionsverminderung des Digoxins erfolgt ebenso auch bei gesteigerter Motilität. So konnte zum Beispiel bei Laxantienabusus eine Resorptionsverschlechterung festgestellt werden. Michel beschreibt, daß die Bioverfügbarkeit bei Durchfall von 84 % auf 16 % sinken kann (111).

Auch beim Malabsorptionssyndrom konnten Heizer et al (61) sowie Goldfinger et al (62) bei mit Digoxin digitalisierten Patienten signifikant niedrigere Serumglykosidkonzentrationen messen als bei einem Kontrollkollektiv.

Zudem weiß man aufgrund von Arbeiten von Doherty (44) als auch Greenberger (66), daß der Magen nicht der Hauptort der Absorption für Digoxin ist, sondern daß die Resorption im Dünndarm erfolgt, schneller und betonter im

proximalen Teil. Die Acetylgruppe des β -Acetyldigoxins wird vollständig abgespalten, und die Resorption des Digoxins erfolgt in Form eines passiven, nicht sättigenden Diffusionsprozesses, der von der Lipoidlöslichkeit, anders ausgedrückt, von der Polarität abhängig ist. Je polarer ein Glykosid ist, desto geringer ist die Lipoidlöslichkeit und damit umso schlechter die enterale Resorbierbarkeit.

In der vorgelegten Arbeit ist die Frage der Resorption untergeordnet unter den Aspekt der Interaktion mit dem Antacidum Phosphalugel. Das Aluminiumphosphat weist als stark hydrophiles Micellenkolloid ein hohes Adsorptionsvermögen auf und ist aufgrund seiner großen Oberfläche in der Lage, Bakterien und Toxine zu adsorbieren (110).

Vorstellbar ist ein Einfluß dieser Adsorptionskraft auf die Glykosidresorption. Die Tatsache jedoch, daß die Resorption des Digoxins zur Hauptsache im Dünndarm erfolgt, das Antacidum dagegen im Magen seine Hauptadsorptionskraft verliert, könnte das Ergebnis dieser Arbeit erklären. Es liegt keine signifikante Beeinflussung vor.

Zwar bilden die im Phosphalugel enthaltenen Hilfsstoffe Pectin und Agar-Agar ein großmolekulares Kolloid, das dem Aluminiumphosphat eine gewisse Stabilität gibt und einen Schutzfilm bildet. Im Dünndarmbereich ist es aber nur noch der Anteil des Agar-Agar, der als Schutzfilm

weiter wirksam bleibt; Agar-Agar wird durch kein Enzym im Magen-Darmkanal hydrolysiert. Eine mögliche Resorptionsbeeinflussung auf das Digoxin von Seiten des Stabilisators im Phosphalugel, die denkbar wäre, erscheint nach dem Ergebnis der Studie unwahrscheinlich.

Zusammenfassend ergibt sich, daß nach den vorgelegten Untersuchungsergebnissen keine Beeinflussung der Digoxinresorption durch das Antacidum Phosphalugel festgestellt werden konnte. Sicherlich gilt diese Aussage speziell nur für das Novodigal-Präparat im Zusammenhang mit dem Phosphalugel. Andere Zusammensetzungen der Digitalispräparate und andere Antacidakombinationen schaffen neue Verhältnisse und damit eine veränderte Bioverfügbarkeit. So läßt sich letztlich die Beeinflussung der einzelnen Substanzen untereinander nur durch jeweils klinische Untersuchungen herausfinden.

E LITERATURLISTE

- 1) ABSHAGEN, U. ET AL: Effects of pretreatment with spironolactone on pharmacokinetics of 4'''-methyl-digoxin in man, Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 292 (1976 a), 87-92.
- 2) ACKERMAN, G.L., J.E. DOHERTY, W.J. FLUNIGAN: Ann.intern. Med. 67 (1967), 718.
- 3) AMBRE, J.J., L.J. FISCHER: Effect of coadministration of aluminium and magnesium hydroxides on absorption of anticoagulants in man Pharmacol. Ther. 14 (1973), 231-237.
- 4) ANSCHÜTZ, F.: Über die Indikation und Durchführung der Digitalisierung von urologischen Patienten, Ther. Wo. 27 (1977), 5146-5149.
- 5) ARNOLD, R.: Ulcus-Therapie im Wandel, Dtsch. Ä.Bl. 38 (1981), 1767-1773.
- 6) ARONSON, J.K.: Chemical pharmacokinetics of digoxin 1980, Clin. Pharmacok. 5 (1980), 137-149.
- 7) BALIGADOO, S., P. CHICHE: Frequency of toxicity of digi-toxin and factors predisposing to toxicity in ambulatory patients, In: Rietbrock, N., K. Kochsiek (Hg.): Digitalistherapie bei Herzinsuffizienz Urban & Schwarzenberg, München, Wien Baltimore 1981
- 8) BASEL, K.: Digitalistherapie in der Praxis, Z. Allg. Med. 54 (1978) 1141-1150.

- 9) BECKER, P.: Zur Therapie der Colitis ulcerosa, Ther. Wo. 26 (1976) 2455.
- 10) BECKETT, A.H. ET AL: Differences in the dissolution rate of generic digoxin tablets, Pharmaceut. J. 211 (1973) 111.
- 11) BEERMANN, B., HELLSTRÖM, K. and ROSEN, A.: The absorption of orally administered (12α - ^3H) digoxin in man, Clin. Sci. 43 (1972) 507.
- 12) BELLER, G.A., T.W. SMITH, W.H. ABELMANN, E. HABER, W.B. HOOD: Digitalis intoxication, New Engl. J. Med. 284 (1971) 989.
- 13) BELZ, G.G.: Plasma concentrations of intravenous β -methyldigoxin with and without oral charcoal, Klin. Wschr. 52 (1974) 749.
- 14) BENTHE, H.F., K. CHENPANICH: Vergleich der enteralen Wirksamkeit von Digoxin, Acetyldigoxin und Digitoxin, Arzneim.Forsch. 15 (1963) 486.
- 15) BERG, G., DEMAND, H., OTTENJANN, R.: Prüfung und Beurteilung von Antacida, Fortschr. Med. 85 (1967) 983.
- 16) BERGER, V.L., H.C. DOLLINGER, S. RAPTIS.: Der Einfluß von Antacida auf die Säurebindung und Gastrinfreisetzung beim Menschen, Z. Gastroent. 13 (1975) 5.
- 17) BERTLER, A. ET AL: Bioavailability of Digoxin, Lancet 2 (1972) 708.
- 18) BINNION, P.: The absorption of digoxin tablets, Clin. Pharm. and Therapeutics 16 (1974) 807.

- 19) BINNION, P., M. MCDERMOTT: Bioavailability of digoxin, Lancet 2 (1972) 592.
- 20) BINNION, P.: Absorption of different commercial preparations of digoxin in the normal human subject, and the influence of antacids, antidiarrhoeal and ion-exchange agents, In: Storstein, O. (ed.): Symposium on Digitalis (Gyldendal Norsk Forlag: Oslo 1973), 216.
- 21) BLANKART, R.: Zum Verhalten der Herzglykoside im menschlichen Organismus. Eine Übersicht am Beispiel des Digoxins und des Lanatosid C. Therapeut. Umschau 28 (1971) 205.
- 22) BODEM, G., H. WIRTH: Herz/Kreisl. 7 (1975) 575-580.
- 23) BODEM, G.: In: Cardiac Glykosides, S. 20, Hrsg.: Bodem, G., H.J. Dengler, Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1978.
- 24) BONELLI, J., K. HRUBY, D. MAGOMETSCHNIGG, G. HITZENBERGER, G. KAIK: Die biologische Verfügbarkeit von β -Acetyldigoxin (Novodigal^R) allein und β -Acetyldigoxin in Kombination mit Oxyfedrin (Ildamen), Int. J. Clin. Pharmacol. im Druck
- 25) BONELLI, J., K. HRUBY, D. MAGOMETSCHNIGG ET AL: The bioavailability of β -acetyldigoxin alone and combined with aluminium hydroxide and magnesium hydroxide (Alucol^R), Int.J.Clin. Pharmacol. 15 (1977) 337-339
- 26) BRODY, M., W.H. BACHRACH: Antacids. Comparative biochemical and economic considerations, Amer. J. dig. Dis. 4 (1959) 435

- 27) BROWN, D. ET AL: Decreased bioavailability of digoxin due to antacids and koalin-pectin, The New Engl. J. of Med. 4 (1976), 1034.
- 28) BURGDORF, W., M. ENGELHARDT: Ärztl. Prax. 24 (1972), 3515-3517.
- 29) BUTLER, V., J. LINDENBAUM: Serum digitalis measurements in the assessment of digitalis resistance and sensitivity, Am. J. Med. 58 (1975), 460.
- 30) CACHIN, G.: Traitement des colites par un gel colloïdal de phosphate d'alumine, La Vie Med./Actual. 69 (1966), 2.
- 31) CALDWELL, JH., N.J. GREENBERGER: Cholestyramine enhances digitalis excretion and protects against letal intoxication, J. Clin. Invest. 49 (1970), 16 a.
- 32) CALDWELL, J.H., J.F. MARTIN, S. DUTTA, N.J. GREENBERGER: Intestinal absorption of digoxin-³H in the rat, Amer. J. Physiol. 217 (1969), 1747.
- 33) CAPLLER, D.v., G.D. COPELAND, T.N. STERN: Digitalis intoxication: A clinical report of 148 cases, Ann. intern. Med. 50 (1959), 869.
- 34) CHAVAZ, A., L. BALANT, J. FABRE: Digoxinemie et digitalisation, Schweiz. med. Wschr. 104 (1974), 65.
- 35) CHLUD, K.: Die Behandlung durch Cytostatika bedingter gastrointestinaler Beschwerden mit Phosphalugel, Österr. Monatsh. f. Ärztl. Fortb. 7 (1966), 190.

- 36) COHEN, St.N., M.S. ARMSTRONG: Drug Interactions,
The Williams & Wilkins Company,
Baltimore 1974.
- 37) COPER, H., G. SCHULZE: Pharmakotherapie im Alter,
Urban & Schwarzenberg, München Wien
Baltimore 1980.
- 38) DAMERIS, W.: Langzeiterfahrung mit Nortensin in
der Hochdrucktherapie, Therapiewoche
27 (1977), 5885-5886.
- 39) DEMERS, H.G.: Neue Erkenntnisse in der Digitalis-
therapie, diagn. u. intensivther. 9
(1980), 95-98.
- 40) DEMERS, H.G.: Glykosidtherapie im Alter,
Inform. Arzt 6 (1978)
- 41) DEMLING, L.: In: Klinische Gastroenterologie,
Bd. I, S. 285, Thieme Stuttgart 1974
- 42) DETTLI, L.: Pharmakokinetische Grundlagen für
die optimale Dosierung bei repetier-
ter Applikation von Arzneimitteln,
In Eickstedt, K.W.v., F. Gross (Hrsg.)
Klin. Arzneimittelprüfung, Fischer
Stuttgart (1975), 75.
- 43) DOHERTY, J.E., W.H. PERKINS: Studies with tritiated di-
goxin in renal failure, Amer. J. Med.
37 (1964), 536-544.
- 44) DOHERTY, J.E., W.J. FLUNIGAN, M.L. MURPHY, R.T. BULLOCH,
G.L. DALRYMPPEL, C.W. BEARD, W.H.
PERKINS: Tritiated Digoxin, XIV. En-
terohepatic circulation, absorption
and excretion studies in human vo-
lunteers, Circul. 42 (1970), 867.

- 45) DOHERTY, J. E., W.H. PERKINS, W.J. FLANIGAN: The distribution and concentration of tritiated digoxin in human tissues, *Ann. intern. Med.* 66 (1967), 116.
- 46) EVERED, D.C., C. CHAPMAN: Plasma digoxin concentrations and digoxin toxicity in hospital patients, *Br. Heart J.* 33 (1971) 540.
- 47) EICKENBUSCH, W. ET AL: *Klin. Wschr.* 48 (1970), 270.
- 48) ERDMANN, E. ET AL: *Klin. Wschr.* 52 (1974), 703.
- 49) FALCH, D.: The influence of kidney function, body size and age on plasma concentration and urinary excretion of digoxin, *Acta med. scand.* 194 (1973), 251.
- 50) FLASCH, C.J., N. HEINZ: Multizentrische Studie zur Therapie mit Digoxintabletten hoher biologischer Verfügbarkeit, *Arzneim. Forsch.* 29 (1979), 1737.
- 51) FLASCH, C.J., N. HEINZ: Klinische Untersuchungen mit Digoxintabletten hoher Bioverfügbarkeit, *Arzneim. Forsch.* 29 (1979), 961.
- 52) FLECKENSTEIN, L.: Assessment of the biologic availability of digoxin in man. *Clin. Pharm. and Therap.* 16 (1974), 435.
- 53) FOUSSARD-BLANPIN, O.: Etude pharmacodynamique comparée de deux médicaments absorbantes antiacides: Gel de phosphate d'aluminium et comprimés à base d'un gel d'hydroxide d'aluminium, *Le J. des Agrégés* 2 (1969), 5-6.

- 54) FREEMANN, F.M.: Radioimmunoassay, Grune & Stratton New York 1975.
- 55) GHANI, M.F.: J. Lab. Clin. Med., Dec. (1974), 823-827.
- 56) GARB, S.: Clinical Guide to Undesirable Drug Interactions and Interferences, Springer: New York (1971).
- 57) GILFRICH, H.J., S. OKONEK, P. SCHÖLMERICH: Ursachen, Erkennung und Behandlung der Glykosid-intoxikation, In: Hierholzer, K., N. Rietbrock (Hrsg.): Physiologische und Pharmakologische Grundlagen der Therapie, Berliner Seminar 2 (Vieweg Braunschweig 1979).
- 58) GILLMANN, H., H. GROSSE-BROCKHOFF: Die Therapie mit Herzglykosiden, Dtsch. Med. Wschr. 88 (1963), 1.
- 59) GILLMANN, H.: Enterale Digoxinresorption, Dtsch. Med. Wschr. 97 (1972), 306-307.
- 60) GODFRAND, Th. ET AL: Biochem. Biophys. Acta 481 (1977), 202.
- 61) GOLDFINGER, S.E., W.D. HEIZER, T.W. SMITH: Malabsorption of digoxin in malabsorption syndromes Gastroenterology 58 (1970), 952.
- 62) GOLDFINGER, S.E., W.D. HEIZER, T.W. SMITH: Absorption of Digoxin in Patients with Malabsorption, Symposium on Digitalis, Gyldendal Norsk Forlag, Oslo/Norway S. 224 (1973).
- 63) GOLDSTEIN, J.: Albumin und Digoxin, Radioassay News Aug. (1975), 66.

- 64) GOODMAN, L.S., GILMAN: The Pharmacological Basis of
Therapeutics, Macmillan Comp. (1970).
- 65) GRABENSEE, B., U. PETERS, R. RISLER, F. GROSSE-BROCKHOFF:
Digitoxin and Digoxin in Patients with
chronic renal Failure and on Haemo-
dialysis. In: Cardiac Glykosides II.
Hrsg.: G. Bodem, H.J. Dengler,
Springer Berlin Heidelberg New York
(1978).
- 66) GREENBERGER, N.J., J.H. CALDWELL: Studies on the intesti-
nal absorption of ^3H -digitalis glyko-
sides in experimental animals and man.
In: B.H. Marks, A.M. Weissler (Ed):
Basic and clinical pharmacology of
digitalis, 15-47 C.C. Thomas, Spring-
field (III.) (1972).
- 67) GROSSE-BROCKHOFF, F., K.-J. HENGELS, W.-P. FRITSCH,
B. GRABENSEE, T.U. HAUSAMEN: Serum-
digoxinspiegel und Nierenfunktion,
Dtsch. Med. Wschr. 98 (1973),
1547-1551.
- 68) GROSSE-BROCKHOFF, F., T.U. HAUSAMEN: 200 Jahre Herzthera-
pie mit Digitalis, Dtsch. Med. Wschr.
100 (1975), 1980-1991.
- 69) GROSSE-BROCKHOFF, F., B. GRABENSEE, T.U. HAUSAMEN:
Glykosidbehandlung in Klinik und
Praxis, Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 83
(1977), 57-75.
- 70) GROSSE-BROCKHOFF, F.: Herzbehandlung mit dem Fingerhut
einst und jetzt, Westdtsh. Verlag
Opladen (1980).
- 71) HANSTEN, Ph.D.: Arzneimittelinteraktionen S. 205 ff.
Hippokrates-Verlag Stuttgart (1974).

- 54) FREEMANN, F.M.: Radioimmunassay, Grune & Stratton New York 1975.
- 55) GHANI, M.F.: J. Lab. Clin. Med., Dec. (1974), 823-827.
- 56) GARB, S.: Clinical Guide to Undesirable Drug Interactions and Interferences, Springer: New York (1971).
- 57) GILFRICH, H.J., S. OKONEK, P. SCHÖLMERICH: Ursachen, Erkennung und Behandlung der Glykosid-intoxikation, In: Hierholzer, K., N. Rietbrock (Hrsg.): Physiologische und Pharmakologische Grundlagen der Therapie, Berliner Seminar 2 (Vieweg Braunschweig 1979).
- 58) GILLMANN, H., H. GROSSE-BROCKHOFF: Die Therapie mit Herzglykosiden, Dtsch. Med. Wschr. 88 (1963), 1.
- 59) GILLMANN, H.: Enterale Digoxinresorption, Dtsch. Med. Wschr. 97 (1972), 306-307.
- 60) GODFRAND, Th. ET AL: Biochem. Biophys. Acta 481 (1977), 202.
- 61) GOLDFINGER, S.E., W.D. HEIZER, T.W. SMITH: Malabsorption of digoxin in malabsorption syndromes Gastroenterology 58 (1970), 952.
- 62) GOLDFINGER, S.E., W.D. HEIZER, T.W. SMITH: Absorption of Digoxin in Patients with Malabsorption, Symposium on Digitalis, Gyldendal Norsk Forlag, Oslo/Norway S. 224 (1973).
- 63) GOLDSTEIN, J.: Albumin und Digoxin, Radioassay News Aug. (1975), 66.

- 64) GOODMAN, L.S., GILMAN: The Pharmacological Basis of
Therapeutics, Macmillan Comp. (1970).
- 65) GRABENSEE, B., U. PETERS, R. RISLER, F. GROSSE-BROCKHOFF:
Digitoxin and Digoxin in Patients with
chronic renal Failure and on Haemo-
dialysis. In: Cardiac Glykosides II.
Hrsg.: G. Bodem, H.J. Dengler,
Springer Berlin Heidelberg New York
(1978).
- 66) GREENBERGER, N.J., J.H. CALDWELL: Studies on the intesti-
nal absorption of ^3H -digitalis glyko-
sides in experimental animals and man.
In: B.H. Marks, A.M. Weissler (Ed):
Basic and clinical pharmacology of
digitalis, 15-47 C.C. Thomas, Spring-
field (III.) (1972).
- 67) GROSSE-BROCKHOFF, F., K.-J. HENGELS, W.-P. FRITSCH,
B. GRABENSEE, T.U. HAUSAMEN: Serum-
digoxinspiegel und Nierenfunktion,
Dtsch. Med. Wschr. 98 (1973),
1547-1551.
- 68) GROSSE-BROCKHOFF, F., T.U. HAUSAMEN: 200 Jahre Herzthera-
pie mit Digitalis, Dtsch. Med. Wschr.
100 (1975), 1980-1991.
- 69) GROSSE-BROCKHOFF, F., B. GRABENSEE, T.U. HAUSAMEN:
Glykosidbehandlung in Klinik und
Praxis, Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 83
(1977), 57-75.
- 70) GROSSE-BROCKHOFF, F.: Herzbehandlung mit dem Fingerhut
einst und jetzt, Westdtsh. Verlag
Opladen (1980).
- 71) HANSTEN, Ph.D.: Arzneimittelinteraktionen S. 205 ff.
Hippokrates-Verlag Stuttgart (1974).

- 72) HEIDE, M.: Magenschutzbehandlung bei Magen- und Duodenalerkrankungen mit Phosphalugel, Therapie der Gegenwart 12 (1964), 1560.
- 73) HIBBLE, A.G., P. ISAAC, D.G. GRAHAME-SMITH: Bioavailability of digoxin, Lancet II: 90 (1972).
- 74) HILGER, H.H.: Klinische Erfahrung über enterale Resorption und Glykosidbedarf von Digoxin und β -Acetyldigoxin, Steinkopff Darmstadt S. 150 (1968).
- 75) HORWITZ, N.: OTC drugs can reduce digoxin absorption, Med. Trib. (New York) 12 (1976) 1;8.
- 76) HUFFMANN, D.H., D.L. AZARNOFF: The use of digitalis, Rational Drug Therapie 8 (1974), 1.
- 77) HUFFMANN, D.H. ET AL: Absorption of orally given digoxin preparations, J. Amer. Med. Ass. 222 (1972), 957.
- 78) IRMER, M. ET AL: Zur Frage pathologischer ST-Strecken Senkungen unter Digoxin, Herz Kreisl. 9,15 (1977), 907-912.
- 79) JAHRMÄRKER, H.: Digitalistherapie, Springer, Berlin Heidelberg New York (1975).
- 80) JELLIFFE, R.W., D.H. BLANKENHORN: Improved method of digitalis therapy in patients with reduced renal function, Circulation 36 Suppl. 2 (1967), 150.
- 81) JELLIFFE, R.W.: Administration of digoxin, Dis. Chest 56 (1969), 56.

- 82) KAHL, G.F.: Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln, Intern. Prax. 15 (1975), 235-246.
- 83) KHALIL, S.A.H.: Bioavailability of digoxin in presence of antacids, J. Pharm. Sci. 63 (1974), 1641.
- 84) KHALIL, S.A.H.: Effect of an Antacid on Absorption of Digoxin in Dogs, J. Pharm. Pharmacol. 64 (1975), 1227-1228.
- 85) KHALIL, S.A.H.: The uptake of digoxin and digitoxin by some antacids, J. Pharm. Pharmacol 26 (1974), 961-967.
- 86) KINZELMEIER, H., N. HENNING, L. DEMLING: Über die Testung säurebindender und sekretionshemmender Substanzen mit Hilfe der intragastralen pH-Messung, Klin. Wschr. 32 (1954), 40.
- 87) KOLENDA, K.-D.: Neuere Aspekte der Pharmakokinetik und Arzneimittelinteraktion der Digitalisglykoside, Med. Klin. 71 (1976), 1313-1320.
- 88) KOLENDA, K.-D.: Der Abbau von Arzneimitteln und seine Bedeutung für die Pharmakotherapie, Med. Klin. 75 (1980), 240-250.
- 89) KOLENDA, K.-D.; St. JOST, F. KOKENGE: Digoxin oder Digitoxin? Ein Beitrag zur rationellen Therapie mit Herzglykosiden, Therapiewoche 28 (1978), 8726-8730.
- 90) KÜMMELL, H.Ch.: Welche Digitalisbehandlung ist gegenwärtig noch vertretbar, Münch. Med. Wschr. 122 (1980), 787-791.

- 91) KUHLMANN, J., N. RIETBROCK, B. SCHNIEDERS: Tissue distribution and elimination of digoxin and methyl digoxin after single and multiple doses in dogs, J. Cardio-vasc. Pharmacol. 1 (1979), 219.
- 92) KUHLMANN, J., N. RIETBROCK: Glykosidplasmaspiegel unter einer Erhaltungstherapie-Streuung der Konzentrationen und deren Ursachen, Verh. dt. Ges. inn. Med. 82 (1976), 1704.
- 93) KUSCHINSKY, G., H. LÜLLMANN: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie 6 (1974) Thieme Stuttgart.
- 94) KUSCHINSKY, K.: Digitalistherapie in der Praxis, Dtsch. Ärztebl. 71 (1974) 615-620.
- 95) KUTTER, D., J.C. ETTER: Die Bestimmung der therapeutischen Wirksamkeit einiger Antacida mit der Heidelberger Kapsel, Dtsch. apo.Z. 114 (1974), 1827.
- 96) LANG, E.: Besonderheiten der Behandlung mit kurzwirksamen Glykosiden beim alternden Menschen, Geriatrie (1975).
- 97) LARBIG, D., K. KOCHSIEK: Radioimmunchemische Bestimmung von Digoxin im menschlichen Serum. Klin. Wschr. 49 (1971), 1031.
- 98) LICKY, J., R. SCHRÖDER, N. RIETBROCK: Aktuelle Plasma-Digoxinkonzentration von Patienten bei Krankenhausaufnahme, Dtsch. med. Wschr. 102 (1977), 1056.
- 99) LICHSTEIN, J., S. SIMKINS, M. BERNSTEIN: Aluminium phosphate gel in the treatment of peptic ulcer, Amer. J. of Dig. Diseases 12 (1945), 65.

- 100) LINDENBAUM, J., V.B. BUTLER JR., J.E. MURPHY, R.M. CRESSWELL: Correlation of digoxin tablet dissolution rate with biological availability, *Lancet* II (1973), 1215.
- 101) LITTMANN, A., B.H. PINE: Antacids and anticholinerg drugs, *Ann. intern. Med.* 82 (1975) 544.
- 102) LOO, J.C.K. ET AL: *J. Pharmacocoeit. Scienc.* 64 (1975) 1727-1728.
- 103) LOTZ, M., E. ZISMAN, F. BARTTER: Evidence for a phosphorus-depletion syndrome in man, *New Engl. J. of Med.* 276 (1968), 409.
- 104) LÜLLMANN, H., Th. PETERS: Enteric Absorbtion rate of different glykosides and the dependency upon intestinal blood flow. In: *Symposium on Digitalis*, ed. by O. Storstein, p. 210-213, Gyldendal Norsk Forlag, Oslo (1973).
- 105) LÜLLMANN, H., T. PETERS, K.U. SEILER: Über die Verteilung und Biotransformation verschiedener Herzglykoside, *Dtsch. med. Wschr.* 96 (1971), 1018-1021.
- 106) MANNINEN, V., J. MELIN, A. APALALAHTI, M. KARESOJA: Altered absorbtion of digoxin in patients given propantheline and metoclopramide, *Lancet* I, (1973), 398.
- 107) MANNINEN, V., J. MELIN, G. HARTEL: Serum-digoxin concentrations during treatment with different preparations, *Lancet* II, (1971), 934.

- 108) MARCUS, F.J.: Metabolism of digoxin in normal man and factors influencing the body distribution, In: Storstein, E. (ed): Symposium on Digitalis, Gyldendal Norsk Forlag, Oslo (1973), 112.
- 109) MARLOW-JOST, I.: Biologische Verfügbarkeit von Digoxin und β -Acetyldigoxin aus Mono- und Kombinationspräparaten, Inaugural Dissertation, Med. Fachbereich der FU (1977).
- 110) MAUMARY, D.: Aluminiumphosphat in kolloidaler Lösung, Med. et Hyg. Genf 1 (1960).
- 111) MICHEL, D.: Das sogenannte Altersherz und seine Behandlung, Ärztl. Prax. 27 (1975), 41.
- 112) OCHS, H.R., G. BODEM, H. OTTEN, R. MEYER: Verhalten von Urinausscheidung und Plasmaspiegeln verschiedener Herzglykoside bei Klinikaufnahme, Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 84 (1978), 749-752.
- 113) OCHS, H.R. ET AL: Die biologische Verfügbarkeit von Digoxin aus Kombinationspräparaten, Klin. Wschr. 52 (1974), 637.
- 114) OKITA, G.T.: Metabolism of radioactive cardiac glycosides, Pharmacologist 6 (1964), 45.
- 115) OKITA, G.T.: Species difference in duration and action of cardiac glycosides, Fed. Proc. 26 (1967), 1125.
- 116) OLIVER, G.Ch., B.M. PARKER, Ch.W. PARKER: Radioimmunoassay for digoxin, Technique and clinical application, Am.J.Med. 51 (1971) 186.

- 117) PACCALIN, J.: L'utilisation clinique du phosphate d'alumine à l'état colloïdal dans quelque chapitres de la pathologie digestive, J. de Méd. de Bordeaux 3 (1965).
- 118) PASTERNAK, C.A.: Radioimmunoassay in Linical Biochemistry, Heyden & Son Ltd. London (1975).
- 119) PETERS, J. ET AL: Einfluß von Tuberkulostatika auf die Pharmakokinetik des Digoxins, Dtsch. Med. Wschr. 47 (1974), 2381-2386.
- 120) PIPER, D.W., B. FENTON: The adsorption of Pepsin, Amer. J. dig. Dis. 6 (1961), 134.
- 121) PIPPIG, I.: Grundlagen der Glykosidtherapie am Herzen, Therapiewoche 24 (1974), 5379.
- 122) PIPPIG, I.: Klinik des Altersherzens, Münch.med. Wschr. 119 (1977), 1125-1132.
- 123) PROCTOR, J.: Zur individuellen Dosierung von Digitoxin und Digoxin, Medizin 8 (1974), 215.
- 124) RANFT, M., NÖLLER, H.G.: Der antacide Effekt von kolloidalem Aluminiumphosphat (Phosphalugel), Münch. Med. Wschr. 107 (1965), 1830.
- 125) RAWSON, M.D. et al: Biochem. Pharmacol. 17 (1968), 573.
- 126) RENAULT, H., J. RAPIN, G. BAILLY: Influence comparée du phosphate et de l'hydroxide d'aluminium sur la résorption intestinale du phosphore chez le rat, Thérapie 29 (1974), 447.

- 127) ROESCH, W.: Was ist gesichert in der Therapie des peptischen Ulkus, Med. Klin. 67 (1972), 1086.
- 128) RIETBROCK, N., J. KUHLMANN: Zur Kinetik der Kumulation von Herzglykosiden, Med. Klin. 72 (1977), 435-449.
- 129) RIETBROCK, N., H. KEWITZ: Wahl des Herzglykosids, Münch. Med. Wschr. 122 (1980), 775-776.
- 130) RIETBROCK, N., H.F. VÖHRINGER, J. KUHLMANN, K.P.SCHÜREN: Klinische Pharmakologie von herz-wirksamen Glykosiden, Herz/Kreisl. 9 (1977), 896-906.
- 131) RIETBROCK, N., J. KUHLMANN, H.F. VÖHRINGER: Pharmakokinetik von Herzglykosiden und klinische Konsequenzen, In: Hierholzer, K., N. Rietbrock (Hrsg.): Physiologische und pharmakologische Grundlagen der Therapie, Berl. Sem. 1, Perimed Erlangen (1977), 14.
- 132) RIETBROCK, N., R.G. ALKEN: Color vision deficiencies. A common sign of intoxication of chronically digoxin treated patients, J. Cardiovasc. Pharmacol 2 (1980) 93.
- 133) RIETBROCK, N., ALKEN, R.G.: Die Therapie der Herzinsuffizienz mit Digitalis, Dtsch. Med. Wschr. 46 (1980), 1622-1628.
- 134) RIETBROCK, N., K.P. SCHÜREN: Glykosidkonzentrationen, Glykosidwahl und Glykosidbedarf im Alter, Z. Geront. 11 (1978), 433.
- 135) RISLER, T. ET AL: EKG-Veränderungen und Digoxinserumkonzentration bei Digitalisintoxikationen, Dtsch.Med.Wschr. 100 (1975), 821.

- 136) SCHAEFER, J., P.A. van ZWIETEN: Zur Problematik einer schematisierten Digitalisdosierung, Dtsch. Med. Wschr. 98 (1973), 1377-1378.
- 137) SCHNEIDER, J., A. RUIZ-TORRES: Zur Frage der vieldiskutierten Digitalisempfindlichkeit des alten Menschen: Die Digoxinkonzentration bei alten Menschen, Aktuel. Geront. 8 (1978), 159-165.
- 138) SCHNEIDER, J., A. RUIZ-TORRES: Digitalis-Therapie: Dosis nach Körpergewicht, Selecta, 25 (1977), 2400.
- 139) SCHMIDT, H.A., M. SCHWABE, W.DÖLLE: Einfluß verschiedener Medikamente auf das pH des Magensaftes, Med. Klin. 63 (1968) 1078.
- 140) SCHÜREN, K.P., N. RIETBROCK: Klinische Aspekte der Digitalisintoxikation, int. prax. 17 (1977), 581-601.
- 141) SEMLER, P.: Verweildauer eines Antacidums im Magen, Münch. Med. Wschr. 39 (1976), 1251-1252.
- 142) SHAW, T.R.D. ET AL: Variation in the biological availability of Digoxin, Lancet 2 (1972), 303.
- 143) SHAW, T.R.D. ET AL: Therapeutic non-equivalence of digoxin tablets in the United Kingdom, Correlation with tablet dissolution rate, Brit. Med. J. 4 (1973), 763.
- 144) SIEGENTHALER, W.: Klinische Pathophysiologie, Thieme Verlag (1976).
- 145) SIMON, H.: Herzwirksame Pharmaka, 2. Aufl. S.48 Urban & Schwarzenberg, München Berlin Wien (1974).

- 146) SMITH, T.W., V.P. BUTLER, E. HABER: Characterisation of antibodies of high affinity and specificity for the digitalis glycoside digoxin, *Biochemistry* 9 (1970), 331-337.
- 147) SMITH, T.W., E. HABER: Digitalis (third or four parts) *New Engl. J. Med.* 15 (1973), 1063-1072.
- 148) SMITH, T.W., E. HABER: Digoxin intoxication: The relationship of clinical presentation to serum digoxin concentration, *J. clin. Invest.* 49 (1973), 2377.
- 149) SOLOMON, H.M., S. REICH, N. SPIRT, W.B.ABRAMS: Interaction between digitoxin and other drugs in vitro and in vivo, *Ann.N.Y. Acad. Sci.* 179 (1971), 362.
- 150) SOLOMON, H.M.: Interaction between digitoxin and other drugs in man, *Amer. Heart J.* 83 (1972), 277-280.
- 151) SOMMER, H., H. KASPER, U. HERZBERGER: Fortlaufende intragastrale pH-Messungen nach Gabe von Antacida, *Med. Klin.* 68 (1973), 1500.
- 152) STALDER, G.A., B. HÄSSIG: Klinische Erfahrungen mit Phosphalugel in der Behandlung von Magenleiden, *Praxis* 59 (1970), 215.
- 153) STORSTEIN, O.: Symposium on Digitalis, Gyldendal Norsk Forlag, Oslo/Norway (1973), 216-223.
- 154) VÖHRINGER, H.F., N. RIETBROCK: Renale und extrarenale Elimination von Digitoxin, In: Greeff, K., N. Rietbrock (Hrsg.): Digitoxin als Alternative in der Therapie der Herzinsuffizienz (Schattauer Stuttg. 1978)

- 155) VÖHRINGER, H.F., J. KUHLMANN, N. RIETBROCK: Der Einfluß von Antacida auf die Plasmakonzentration von Digoxin beim Menschen, Dtsch. Med. Wschr. 101 (1976), 106-108.
- 156) WAISBREN, B.A., J.S. HUECKEL: Reduced absorption of aureomycin by aluminium hydroxide gel (amphojel), Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 73 (1950), 74.
- 157) WEGMANN, R., Y. BERGEROT-BLONDEL: Actions des pansements gastro-duodénaux sur le métabolisme cellulaire de la muqueuse digestive. Etude histo-chimique et encymatique au cours de l'ulcère de contrainte, Ann. Histoch. 21 (1976).
- 158) WEISS, M., W. FÖRSTER: Pharmakokinetische Grundlagen in der Digoxin Therapie, Dtsch. Ges. Wes. 30 (1975), 1911-1917.
- 159) WIESER, O.: Die Behandlung gastrointestinaler Störungen nach tuberkulostatischer Therapie mit kolloidalem Aluminiumphosphat, Ther. Woche 50 (1969).
- 160) WIRTH, K.E.: Wechselwirkung von Digoxin mit anderen Pharmaka, In: Greeff, K., N. Rietbrock (Hrsg.): Digitoxin als Alternative in der Therapie der Herzinsuffizienz, Schattauer, Stuttgart New York 1979.
- 161) WIRTH, K.E., G. BODEM, H.J. DENGLE: Resorption, Ausscheidung und Stoffwechsel von Digoxin und digoxinverwandten Verbindungen, In: Aktuelle Digitalisprobleme S. 51-61, Urban & Schwarzenberg München Berlin Wien (1972).

LEBENS LAUF

- 1944 am 17. März als 4. Kind des Patent-
anwaltes Siegfried Redeker und Seiner
Ehefrau Marie, geborene Brockmann, in
Berlin geboren,
- 1950 Einschulung in Lobach bei Holzminden,
- 1954 bis
- 1963 Besuch des Mädchengymnasiums in Osnä-
brück,
- 1964 bis
- 1971 Ausbildung und Tätigkeit als MTA,
- 1971 Beginn des Biologiestudiums,
- 1974 Beginn des Medizinstudiums,
- 1981 seit Januar tätig als Assistenzärztin
im St. Gertrauden-Krankenhaus, Abteilung
Anästhesie, wo ich in ungekündigter
Stellung bin.

Gertraude Linke

